

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINA DE SOUZA MÜLLER

**“PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL, COM ÊNFASE NA
ANÁLISE DOS AUTO-ANTICORPOS, DOS PACIENTES COM
ESCLEROSE SISTÊMICA EM ACOMPANHAMENTO NO
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UFPR”**

CURITIBA 2010

CAROLINA DE SOUZA MÜLLER

**“PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL, COM ÊNFASE NA
ANÁLISE DOS AUTO-ANTICORPOS, DOS PACIENTES COM
ESCLEROSE SISTÊMICA EM ACOMPANHAMENTO NO
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UFPR”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Dr. Prof. José Hermênio Cavalcante Lima Filho

CURITIBA – 2010

AGRADECIMENTOS

Ao meu estimado, incansável e paciente orientador, Dr. José Hermênio Cavalcante Lima Filho que, dedicando o seu tempo e com maestria, possibilitou a realização deste trabalho.

Aos professores do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR, Dr. Acir Rachid Filho, Dr. David Cezar Tilton, Dr. Eduardo dos Santos Paiva, Dr. Valderílio Feijó Azevedo e, em especial, ao Dr. Sebastião Cesar Radominski, todos que me apoiaram e incentivaram sempre, na profissão e na vida.

Aos pacientes, funcionários, residentes do serviço de reumatologia, amigos e familiares, com quem tenho o prazer de conviver e que me ensinam todos os dias.

E ao meu esposo Fabrício, o amor da minha vida.

“In its aggravated form, diffuse scleroderma is one of the most terrible of all human ills. Like Tithonus to wither slowly and like him to be beaten down and marred and wasted until one is literally a mummy encased in an evershrinking skin of steel is a fate not pictured in any tragedy, ancient or modern.”

Sir William Osler, 1898

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo Primário.....	3
2.2 Objetivo Secundário.....	3
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
3.1 Esclerodermia	4
3.1.1 História.....	4
3.1.2 Epidemiologia	5
3.1.3 Classificação.....	6
3.1.4 Patogênese	7
3.1.5 Fatores genéticos.....	9
3.1.6 Exposição ambiental	9
3.1.7 Manifestações Clínicas.....	10
3.2 FORMAS DE AVALIAÇÃO DA ESCLEROSE SISTÊMICA.....	18
3.2.1 Avaliação da gravidade e atividade de doença	18
3.2.2 Avaliação do envolvimento cutâneo	19
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1 TIPO DE ESTUDO	21
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	22
4.2.1 Critérios de inclusão	22
4.2.2 Critérios de exclusão.....	22
4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	22
4.3.1 Avaliação inicial	22
4.3.2 Levantamento de Dados	23
4.3.3 Análise dos Dados.....	26
5 RESULTADOS	26
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS	26
5.2 DADOS CLÍNICOS.....	27
5.3 DADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES	29
5.4 DADOS DE AUTOANTICORPOS	30
5.5 DADOS DE GÊNERO	37
6 DISCUSSÃO.....	40

7 CONCLUSÕES.....	45
8 REFERÊNCIAS	46
9 APÊNDICES	52

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1: Quadro de formas de avaliação propostas para o escore cutâneo na ES	20
Ilustração 2 - Figura do escore cutâneo modificado de Rodnan na ES	21
Ilustração 3 – Figura da seleção dos pacientes no estudo	23
Ilustração 4 - Tabela dos dados demográficos dos pacientes	27
Ilustração 5 – Figura da distribuição do IMC dos pacientes	27
Ilustração 6 – Figura de distribuição da forma de ES (número de pacientes)	28
Ilustração 7 – Tabela de correlação entre os dados clínicos dos pacientes e a forma de classificação da ES	29
Ilustração 8 – Tabela de correlação entre os dados de exames complementares dos pacientes e a forma de classificação da ES	30
Ilustração 9 – Tabela de valores dos autoanticorpos analisados	30
Ilustração 10 – Tabela de correlação entre os diferentes autoanticorpos pesquisados e os dados clínicos dos pacientes (anamnese)	32
Ilustração 11 – Tabela de correlação entre os diferentes autoanticorpos pesquisados e os dados clínicos dos pacientes (exame clínico)	33
Ilustração 12 – Tabela de correlação entre os diferentes autoanticorpos pesquisados e os dados de exames complementares dos pacientes	34
Ilustração 13 – Tabela de correlação entre os autoanticorpos ANTI-POL III INOVA e MBL e os dados clínicos dos pacientes (anamnese)	35
Ilustração 14 – Tabela de correlação entre os autoanticorpos ANTI-POL III INOVA e MBL e os dados clínicos dos pacientes (exame clínico)	36
Ilustração 15 – Tabela de correlação entre os autoanticorpos ANTI-POL III INOVA e MBL e os dados de exames complementares dos pacientes	37
Ilustração 16 – Tabela de correlação entre os dados clínicos dos pacientes e gênero	38
Ilustração 17 – Tabela de correlação entre os dados de exames complementares dos pacientes e gênero	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ACA. - Anticorpo anti-centromérico
ACR. - Colégio Americano de Reumatologia
AIJ.- Artrite idiopática juvenil
AR. - Artrite reumatóide
anticorpo anti-topoisomerase-1. anti-topo-1
ANTI-POL III. - Anti-RNA polimerase III
anti-RNP. - anti-ribonucleoproteína
anti-topo-1. - anticorpo anti-topoisomerase-1
ARA. - Associação Americana de Reumatismo
CENPB. - Proteína centromérica B
CPK. - Creatinofosfoquinase
DLCO. - Capacidade de difusão do monóxido de carbono
ECG. - Eletrocardiograma
ELISA. - Enzyme Linked Immunoassay
ES. - Esclerose Sistêmica
EULAR. - *EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM*
EUSTAR. - *EULAR SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH*
FAN. - Anticorpo antinuclear ou Fator antinuclear
FRy. - Fenômeno de Raynaud
HAQ. - Health Assessment Questionnaire
HAS. - Hipertensão Arterial Sistêmica
HEp-2. - *Human larynx epidermoid carcinoma cell line*
ICC. - *Intraclass Correlation Coefficient*
IFI. - Imunofluorescência Indireta
LDL. - lipoproteína de baixa densidade
LES. -Lúpus eritematoso sistêmico
IMC. - Índice de Massa Corporal
INOVA. - INOVA *Diagnostics*, Inc; San Diego, CA, USA
MBL. - *Medical and Biological Laboratories Co. Ltd.*, Nagoya, Japão
MEDS. - *Minimal Essential Data Set*
mRSS. - Escore cutâneo modificado de Rodnan
NYHA. - *New York Heart Association*
PM. - Polimiosite
TNF. - Fator de Necrose Tumoral

RESUMO

A esclerose sistêmica (ES), ou esclerodermia, é uma doença crônica rara, de etiologia desconhecida, em que a ativação aberrante do sistema imune desencadeia fenômenos vasculares e síntese excessiva de colágeno, com acometimento da pele e de vários órgãos internos. O ambulatório de esclerose sistêmica do Hospital de Clínicas da UFPR é um centro de referência de esclerose sistêmica no sul do Brasil, com acompanhamento de um número significativo de pacientes, cujos dados relativos à doença ainda não foram descritos. Este estudo pretendeu a identificação, registro e análise dos pacientes que frequentavam o ambulatório e a avaliação das manifestações da esclerose sistêmica nessa população, com ênfase na pesquisa dos autoanticorpos. Realizou-se um estudo primário, analítico, observacional e transversal. Participaram do estudo pacientes com ES em acompanhamento no serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR entre setembro de 2007 e setembro de 2009. De um total de 108 pacientes selecionados, 96 foram incluídos conforme os critérios do estudo. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (91,67%), com idade média de $49,27 \pm 12,55$ anos e tempo de doença com mediana de 10 anos (5,25 e 21,00 interquartis). Quanto às formas da ES (limitada, difusa ou “outras formas”), 65,62% apresentavam ES limitada, 26,04% ES difusa e 8,33% foram classificados como “outras formas”. Os pacientes demonstraram valores notadamente elevados dos autoanticorpos pesquisados. Relacionados à positividade do anticorpo anti-centromérico (ACA), observou-se maior prevalência da forma cutânea limitada, idade mais avançada ao diagnóstico, maior tempo de doença, intervalo maior entre o surgimento do fenômeno de Raynaud (FRy) e o primeiro sintoma não-FRy, maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de bloqueios de condução cardíaca. Quando anticorpo anti-topoisomerase-1 (anti-topo-1) reagente, foi mais comum a ES forma difusa, presença de doença ativa e úlceras digitais. O anticorpo anti- RNA polimerase III (ANTI-POL III) correlacionou-se com a forma difusa de ES, presença de doença ativa e sinovite. Finalmente, o estudo descreveu os dados demográficos, clínicos e de auto-imunidade dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de esclerose sistêmica do serviço de reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR; analisou as manifestações da ES de acordo com o seu subtipo; e correlacionou as manifestações da ES quanto aos autoanticorpos encontrados nessa população.

Palavras-chave: Esclerose sistêmica, Autoanticorpos, Autoimunidade.

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) or scleroderma is a rare chronic disease of unknown etiology. It results from an aberrant activation of the immune system, which triggers a vascular alteration and excessive synthesis of collagen of the skin and internal organs. A reference center in the south of Brazil, the outpatient clinic for Systemic Sclerosis at Hospital de Clínicas of UFPR, has many patients in continuing follow up. However, no description of this population has been done before. This study aimed identifying, recording and analyzing the population of patients who attended this center with emphasis on SSc manifestations description, and research of autoantibodies specific to the disease. We conducted a primary, analytical, observational and cross-sectional study. Patients with SSc at the reference center attended among September 2007 and September 2009 were included in the study. From a total of 108 patients initially selected, 96 were included based on study criteria. Most the patients were female (91.67%), with a mean age of 49.27 ± 12.55 years and disease duration median of ten years (interquartile 5.25 to 21.00). Concerning the type of SSc (limited, diffuse or “others”), 65.62% of patients had limited SSc. Most the patients showed remarkably high values of the autoantibodies studied. The positive anti-centromere antibody (ACA) correlated with a higher prevalence of cutaneous limited form, older age at diagnosis, longer disease duration, longer interval between the onset of Raynaud's phenomena (RP) and the first non-RP, higher prevalence of high blood pressure and heart blocks. The anti topoisomerase-1 (anti-topo-1) positivity was more common in the diffuse form and in the presence of active disease and digital ulcers. The anti-RNA polymerase III (ANTI-POL III) correlated with the diffuse form of SSc, the presence of active disease and synovitis. Thus, the study described the demographic, clinical and autoimmunity characteristics of patients followed in the Clinic Scleroderma of the Department of Rheumatology, Hospital de Clínicas - UFPR. It also analyzed the manifestations of SSc according to its subtype, and correlated them with the autoantibodies presence in this population.

Key-words: Scleroderma, Systemic, Autoantibodies, Autoimmunity

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES), também denominada esclerodermia (*skleros*: duro; *derma*: pele), é uma doença crônica, de etiologia ainda desconhecida, e que acomete múltiplos sistemas orgânicos. Caracteriza-se por anormalidades estruturais e funcionais de pequenos vasos sanguíneos, fibrose da pele e de órgãos internos e desregulação autoimune.

A análise dos subtipos de ES já foi alvo de grandes controvérsias. A síndrome CREST (*Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactyly and Telangiectasias*), como a conhecemos atualmente, foi originalmente descrita em 1910 por Thibière e Weissenbach (síndrome de Thibière-Weissenbach), sendo em 1964 designada síndrome CRST, por Winterbauer (Frederick M Wigley, 2003). Pacientes que não apresentavam todas as características da síndrome não eram classificados como tal, ou então, aqueles com acometimento difuso da pele, mas com tais características presentes, eram erroneamente classificados como CREST. Foi em 1988 que um grupo de especialistas, a partir da análise de autoanticorpos específicos da esclerodermia e suas correlações clínicas, pôde definir os dois principais subtipos de esclerodermia de maior importância clínica, as formas limitada e difusa da doença (Leroy, Black *et al.*, 1988).

Esta classificação está baseada na extensão do acometimento cutâneo pela doença. Os pacientes com esclerodermia limitada apresentam espessamento da pele limitado às extremidades (distalmente aos cotovelos e/ou joelhos), enquanto naqueles com doença difusa o espessamento cutâneo se estende proximalmente aos cotovelos e/ou joelhos, podendo envolver o tronco; em ambas as formas o acometimento da face pode estar presente (Leroy, Black *et al.*, 1988).

A doença difusa, por si só, costuma ser mais agressiva e de pior prognóstico quando comparada à forma limitada (Clements, Hurwitz *et al.*, 2000). Neste subtipo, o envolvimento cutâneo e visceral é maior e ocorre em fase mais precoce, normalmente nos primeiros cinco anos de doença. Órgãos como coração, rins e pulmões podem ser gravemente afetados, com ameaça à vida.

Na forma limitada da esclerodermia, os órgãos internos também são acometidos, no entanto, a doença tende a ser menos agressiva e apresentar complicações mais tardiamente. Após anos de doença, o acometimento vascular pulmonar, na forma de hipertensão arterial pulmonar (HAP), constitui a principal causa de morte nesses pacientes (Steen, V., 2003; Clements, Roth *et al.*, 2007).

Tanto na forma difusa quanto limitada da ES, os autoanticorpos estão comumente presentes. Na ES os anticorpos têm como alvo autoantígenos tanto do interior como da superfície celular, antígenos extracelulares, fibroblastos e células do endotélio (Walker e Fritzler, 2007). Discute-se o papel dos autoanticorpos na patogênese da ES, embora correlações entre os autoanticorpos e

manifestações clínicas da doença estejam bem estabelecidas (Grassegger, Pohla-Gubo *et al.*, 2008).

Na avaliação do paciente com ES há alguns autoanticorpos que costumam ser solicitados de rotina. Pode-se citar como exemplo: o FAN (anticorpo antinuclear), ACA (anticorpo anti-centromérico), anti-topo-1 (anticorpo anti-topoisomerase-1, antes denominado anti-ScL70) e ANTI-POL III (anti-RNA polimerase III).

Na esclerodermia, o FAN está presente em mais de 95% dos pacientes (Steen, 2005; Walker, Tyndall *et al.*, 2007), independentemente da forma clínica da doença (limitada ou difusa). Apesar de sua denominação, tem como alvo não somente estruturas do núcleo celular, mas também do nucléolo, citoplasma e aparelho mitótico. A técnica de imunofluorescência indireta (IFI) e a utilização de células HEp-2 (*Human larynx epidermoid carcinoma cell line*) como substrato conferem ao exame do FAN uma elevada sensibilidade, embora com algum prejuízo de sua especificidade (Dellavance, Leser *et al.*, 2007).

O ACA, observado em até 30-90% dos pacientes com ES limitada (Okano, 1996), tem como alvo proteínas centroméricas do núcleo celular, sendo a CENPB (proteína centromérica B) a mais comumente associada à doença (Miyawaki, Asanuma *et al.*, 2005). É habitualmente avaliado por IFI, embora o método ELISA (*Enzyme Linked Immunoassay*) permita a identificação específica da proteína envolvida, o que pode ser útil na investigação da esclerodermia distinguindo-a de outras colagenoses (Walker e Fritzler, 2007). O exame do ACA é altamente específico para a esclerodermia quando comparado a indivíduos normais; uma metanálise demonstrou valores de especificidade e sensibilidade de 99,9% e 33%, respectivamente (Reveille e Solomon, 2003). O ACA está associado à forma limitada da esclerodermia e parece exercer um papel protetor na doença. Em um estudo do grupo EUSTAR (*EULAR SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH*), pacientes ACA-positivo apresentaram menor envolvimento cardíaco e musculoesquelético quando comparados àqueles anti-topo-1-positivo; da mesma forma, a presença do ACA esteve associada a uma menor incidência de fibrose intersticial pulmonar e a um maior intervalo de tempo para a instalação da doença (Walker, Tyndall *et al.*, 2007). No entanto, pacientes ACA-positivos estão mais sujeitos ao acometimento vascular pulmonar na evolução da doença, traduzindo-se em HAP e elevada morbimortalidade.

A presença do anticorpo anti-topo-1, dirigido a um antígeno do núcleo celular e presente em até 20-30% dos pacientes com esclerodermia, foi inicialmente pesquisada pelas técnicas de *immunoblotting* ou imunodifusão, com especificidade próxima de 99% para a esclerodermia, porém com valores de sensibilidade um tanto reduzidos (9-20%) (Reveille e Solomon, 2003). Ao se empregar o método ELISA, houve uma significativa melhora na sensibilidade do exame, porém com prejuízo de sua especificidade (Gussin, Ignat *et al.*, 2001). O anticorpo anti-topo-1 está associado à

forma difusa da doença; traduz doença mais grave, de pior prognóstico e de maior mortalidade. Pacientes anti-topo-1 positivos, quando comparados àqueles ACA-positivos, apresentaram maiores índices de fibrose pulmonar, dano vascular renal, proteinúria, comprometimento cardíaco e musculoesquelético (Walker, Tyndall *et al.*, 2007).

O anticorpo ANTI-POL III, quando positivo na ES, também confere à doença um prognóstico reservado; associa-se à forma difusa, crise renal esclerodérmica e maior mortalidade (Reveille e Solomon, 2003). Até há pouco tempo a avaliação deste autoanticorpo limitava-se aos estudos clínicos; nos últimos anos, no entanto, tornou-se disponível comercialmente e vem sendo gradualmente introduzida na rotina de investigação dos pacientes esclerodérmicos. A análise do ANTI-POL III por IFI é pouco sensível (Yamasaki, Honkanen-Scott *et al.*, 2006); por outro lado, a análise por ELISA confere maior sensibilidade ao exame, com especificidade de 98% para o diagnóstico de ES (Kuwana, Okano *et al.*, 2005).

Por fim, a pesquisa no campo da esclerodermia avançou muito significativamente nas últimas décadas, elucidando aspectos da fisiopatogênese da doença, trazendo à tona promessas de novos alvos terapêuticos e abrindo cada vez mais espaço na área da pesquisa genética. No entanto, apesar do progresso científico, a esclerodermia continua sendo uma doença incurável, de etiologia não definida, evolução imprevisível, de alta complexidade e com elevadíssima morbimortalidade.

Por tratar-se de um centro de referência de esclerodermia no sul do Brasil, o Hospital de Clínicas da UFPR acompanha hoje um significativo número de pacientes. Este estudo pretendeu a identificação, registro e análise da população de pacientes que frequentava o ambulatório de esclerose sistêmica, a fim de descrevê-la nos aspectos demográfico, clínico e laboratorial, com ênfase no perfil imunológico. Obteve-se, dessa forma, a descrição aqui apresentada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Analisar as manifestações da esclerodermia, com ênfase na pesquisa dos autoanticorpos, na população de pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Esclerodermia do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

2.2 Objetivo Secundário

- Descrever os dados demográficos, clínicos e de auto-imunidade dos pacientes do estudo;
- Analisar as manifestações da esclerodermia de acordo com o seu subtipo (doença limitada ou difusa);
- Correlacionar as manifestações da esclerodermia quanto aos autoanticorpos presentes.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Esclerodermia

3.1.1 História

Acredita-se que a esclerodermia acomete a humanidade desde os tempos mais remotos. Não há, no entanto, como comprovar esta afirmação: relatos da época de Hipócrates (460-370 a.C) e Galeno (130-200 DC) fazem apenas menção a casos muito sugestivos da doença.

Foi somente em 1753 que se teve acesso a uma descrição mais convincente de um paciente esclerodérmico, por Curzio de Nápoles, com tradução posterior para o inglês (Rodnan e Benedek, 1962). O caso fazia referência a uma moça de 17 anos com “extenso endurecimento e tensão da pele de todo o corpo, pálpebras apertadas, dificuldade na abertura da boca, pele fria, porém com sensibilidade preservada, e ausência de comprometimento das funções respiratória, digestiva ou renal”. O tratamento administrado foi a base de leite morno, banhos de vapor, sangrias e pequenas doses de mercúrio, com o relato de que 11 meses depois sua pele tornou-se “perfeitamente macia e flexível” (Barnett, 1996).

Como entidade clínica, a esclerodermia foi reconhecida em meados do século XIX, a partir de relatos de Thirial (1845), Forget (1847) e Grisolle (1847). Foi Gintrac que, em 1847, a partir da análise desses relatos, junto ao de Curzio, utilizou o termo “sclérodermie”. Desde então se seguiram vários relatos da doença; Kaposi teria descrito mais de 50 casos, a que denominou “sclerema adultorum” (Barnett, 1996).

É muito marcante na história da ES o fato de que inicialmente ela foi considerada uma doença unicamente de pele. Em 1862, Maurice Raynaud, em sua tese “Asfixia localizada e Gangrena Simétrica das Extremidades” faz menção a uma paciente, com história de “dedos mortos”, que também apresentava pele anormalmente endurecida e “facilmente era acometida de diarreia” (provável acometimento gastrointestinal subjacente). Hutchinson foi quem mais se mostrou intrigado com a frequente associação do “mal de Raynaud” e “esclerodermia”. Descreveu vários pacientes com

fenômeno de Raynaud que também apresentavam acometimento cutâneo de extremidades, a que designou “fenômeno de Raynaud modificado” com tendência para produção de “*acroteric scleriosis*” (Barnett, 1996)

Na última década do século XIX a esclerodermia foi relatada por *sir* William Osler. Além de ter proposto os termos esclerodermia “circunscrita” (equivalente à morfêia) e “difusa”, é dele um dramático relato com referência à doença.

O conceito de esclerodermia como doença sistêmica foi somente incorporado a partir da primeira metade do século XX. Isso se deveu em grande parte ao trabalho de Matsui, que, em 1924, a partir de um estudo patológico detalhado de 6 pacientes portadores de esclerodermia, descreveu alterações encontradas não somente na pele, mas em vários órgãos internos desses doentes. Os relatos descrevem alterações fibróticas e dão enfoque à vasculopatia da ES (Barnett, 1996).

Goetz, em 1945, firmou a idéia de ES como doença não apenas dermatológica. Acompanhou uma paciente esclerodérmica ao longo de 2 anos, até sua morte, descrevendo minuciosamente achados clínicos e patológicos referentes aos vários órgãos envolvidos. Descreveu alterações (1) no sistema vascular: FRy, ulceração digital, circulação periférica deficitária, evidência radiológica de absorção de falanges distais; (2) na pele: espessamento cutâneo, teleangiectasias, calcinose; (3) no trato gastrointestinal: disfagia, esofagite, evidência radiológica de dilatação esofágica, duodenal e intestinal, com comprometimento da peristalse; (4) no sistema musculoesquelético: astenia, achados histológicos de atrofia e fibrose; (5) no sistema cárdio-respiratório: dispnéia, ortopnéia, cianose, evidência de comprometimento miocárdico, e, à autopsia, extensa fibrose do miocárdio.

Com base nesse relato e em outras observações, Goetz considerou impróprio o termo “escleroderma” para nomear uma doença em que a pele consistia em apenas uma das manifestações. Nesse processo, já estando em uso a palavra “esclerose”, iniciou-se o emprego de “esclerose sistêmica progressiva” como referência à doença de acometimento difuso. No entanto, considerando-se que a ES não apresenta em todos os casos comportamento sempre progressivo, este termo veio também a ser modificado para apenas “esclerose sistêmica”, conforme proposto por Rowell em 1965 e empregado até hoje (Barnett, 1996).

3.1.2 Epidemiologia

A ES possui distribuição mundial e afeta todas as raças. O início da doença é incomum na infância e em homens jovens. A incidência aumenta com a idade, com um pico entre 35-65 anos (White, 2001). As mulheres são acometidas aproximadamente três vezes mais que os homens, e

numa frequência ainda maior durante os últimos anos do ciclo reprodutivo. A ES é mais frequente e grave em mulheres negras jovens (Steen e Medsger, 1990).

As taxas de incidência e prevalência da doença são distintas entre os diferentes países estudados. Taxas mais altas podem ser vistas nos Estados Unidos, Austrália e países do leste da Europa, enquanto taxas mais baixas são vistas em países do norte da Europa e Japão (Steen, V. D., 2003). Observou-se uma prevalência excepcionalmente alta de ES (4690 por milhão de indivíduos, comparada a 150 por milhão no restante dos EUA) nos nativos norte-americanos Choctaw em Oklahoma - a maior prevalência encontrada até hoje em qualquer grupo étnico (Arnett, Howard *et al.*, 1996).

Aumentos na taxa de incidência podem ser explicados pela melhora de técnicas diagnósticas e de detecção da ES, da mesma forma que a prevalência será maior se o diagnóstico for feito mais precocemente e a sobrevida aumentar. Tanto a incidência como a prevalência podem ser também subestimadas, visto que pacientes com doença atípica ou na sua fase inicial podem não ser diagnosticados. No Brasil, dados de incidência e prevalência da esclerodermia ainda são escassos.

3.1.3 Classificação

Os critérios de classificação da ES foram propostos em 1980 pela Associação Americana de Reumatismo - ARA (atualmente Colégio Americano de Reumatologia – ACR), a partir de um grande estudo que utilizou pacientes com outras doenças do tecido conjuntivo como controles (*Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980*).

O critério maior foi definido como: 1) presença de esclerodermia proximal (espessamento simétrico, endureção ou aderência da pele dos dedos e da pele proximal às articulações metacarpofalangeanas ou metatarsofalangeanas). Os critérios menores compreendem: 2) esclerodactilia (alterações da pele como descrito acima limitada aos dedos); 3) cicatrizes digitais puntiformes ou perda da substância das polpas digitais como resultado de isquemia; 4) fibrose pulmonar em ambas as bases pulmonares (ao exame de radiografia simples de pulmão, sendo as alterações não atribuíveis à doença pulmonar primária).

Para fins de classificação de pacientes em estudos clínicos, levantamentos populacionais e outros estudos, uma pessoa é dita como tendo ES na presença de um critério maior ou dois ou mais critérios menores.

A ES pode apresentar-se de formas distintas. É possível haver alterações características da

esclerodermia afetando órgãos internos e ausência de comprometimento cutâneo, sendo o processo conhecido como esclerose sistêmica *sine scleroderma*. A sobrevida, nesses casos, é determinada pela gravidade da doença visceral, que compromete especialmente os pulmões, o coração e/ou os rins.

A ES pode estar associada a outra(s) doença(s) do tecido conjuntivo, com o preenchimento dos critérios diagnósticos de cada uma das doenças presentes, quando então se utiliza o termo síndrome de sobreposição.

Já na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), nenhuma doença individualmente pode ser caracterizada. Podem estar presentes manifestações de ES junto a manifestações de lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite (PM) e artrite reumatóide (AR), com títulos caracteristicamente elevados de anticorpos anti-RNP (anti-ribonucleoproteína).

Atualmente, ainda em fase de pré-publicação, discute-se a definição de critérios para o diagnóstico muito inicial de ES (VEDOSS: *Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis* - apêndice 1), pelo grupo EUSTAR (Matucci-Cerinic, Allanore *et al.*, 2009). Nesta direção, Leroy and Medsger propuseram, em 2001, critérios preliminares para o diagnóstico de ES precoce, como: 1) presença de fenômeno de Raynaud; 2) autoanticorpos reagentes específicos da ES; e 3) capilaroscopia periungueal com achados característicos de ES (Leroy e Medsger, 2001). Com base nesses critérios, de maior sensibilidade e contemplando dados de autoanticorpos e capilaroscopia periungueal até então não considerados nos critérios de classificação de 1980, seria viabilizado ao paciente avaliação e tratamento numa fase mais inicial da doença, em que lesões potencialmente irreversíveis poderiam ser melhor manejadas e tratadas.

3.1.4 Patogênese

A patogênese da ES é complexa. Ativação e desregulação do sistema imune, vasculopatia e síntese excessiva de matriz extracelular com deposição de quantidades crescentes de colágeno na pele e órgãos internos são todos fatores reconhecidamente importantes no desenvolvimento da doença.

As hipóteses para a patogênese da ES focam na interação entre eventos imunológicos precoces e alterações vasculares, resultando na geração de uma população de fibroblastos ativados, produtores de fibrose, considerados as células efetoras na doença.

Alterações vasculares e das células endoteliais, primariamente com ação no tônus vascular (ocasionando vasoconstrição), parecem preceder as demais manifestações da ES. A endotelina, o mais potente vasoconstritor conhecido, tem também ação fibrogênica e exerce papel de grande importância na patogênese da ES. Níveis significativamente elevados de endotelina -1 podem ser

encontrados tanto em pacientes com ES limitada, associada à hipertensão arterial pulmonar, como em pacientes com ES difusa, em que a fibrose é a principal característica da doença (Vancheeswaran, Magoulas *et al.*, 1994).

O soro de alguns pacientes com ES mostrou-se citotóxico às células endoteliais, o que pode ser explicado pela presença, nesses pacientes, de determinados anticorpos (anticorpos anti-células endoteliais), citocinas (fator de necrose tumoral- α e fator de necrose tumoral - β), proteases e fatores de complemento (Sato, 1999). Moléculas de adesão como ICAM-1(*intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) e ELAM-1(*endothelial leucocyte adhesion molecule-1*) estão suprarreguladas e ligam-se a integrinas específicas em células B e T, neutrófilos, monócitos, células *natural killer* e plaquetas (Springer, 1990). Dessa interação resulta a adesão e subsequente migração dessas células através do endotélio danificado e então para a matriz extracelular. A ativação continuada de células endoteliais, resultando na suprarregulação de moléculas de adesão, adesão de leucócitos e migração de leucócitos para o meio extravascular, contribui para a patogênese da ES. Por fim, outros agentes como histaminas, cininas, radicais livres, tromboxanos, leucotrienos, LDL oxidada e células T citotóxicas constituem também possíveis mediadores do processo imunológico desregulado presente na ES.

As interações célula-célula e célula-matriz podem estimular a produção e liberação de fatores de crescimento e citocinas capazes de mediar a proliferação e ativação de células vasculares e do tecido conjuntivo, particularmente fibroblastos. A importância das citocinas na patogênese da ES é reforçada pelo fato de que a célula endotelial e o fibroblasto são ambos capazes de produzir fatores essenciais para o desenvolvimento da doença. Grande número de citocinas foi avaliado como potencial efector de fibrose na ES. Incluídas nesse grupo estão: fator transformador de crescimento beta (TGF-beta), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento insulina-like (IGF), fator de crescimento derivado de fibroblasto (FGF), interleucinas 1, 4, 6, 8 e 17, interferon gama (IFN gama), proteínas quimiotáticas de monócitos 1 e 3 e fator de crescimento do tecido conjuntivo (White, 2001).

Por último, pode-se avaliar o papel dos fibroblastos na patogênese da ES. Culturas de fibroblastos provenientes das camadas papilar e reticular da derme de pacientes esclerodérmicos mostraram-se produtoras de crescentes quantidades de colágeno e outros componentes da matriz extracelular; este achado foi demonstrado tanto *in vivo*, em espécimes de biópsia, como *in vitro*, em culturas de fibroblastos. Essas anormalidades persistiram após várias passagens em culturas de tecidos. Fibroblastos normais, entretanto, mostram-se relativamente quiescentes, com pequena tendência à proliferação ou à elaboração de matriz extracelular na ausência de estímulo positivo

(Leroy, 1974).

A heterogeneidade das manifestações clínicas de pacientes esclerodérmicos possivelmente reflete as várias contribuições de cada um desses fatores na patogênese da doença.

3.1.5 Fatores genéticos

Historicamente, a susceptibilidade genética à ES é de difícil demonstração. A discordância da ES em gêmeos idênticos não favorece uma predisposição genética significativa na gênese da doença (Mchugh, Harvey *et al.*, 1995; Kuwana, Feghali *et al.*, 2001). Embora sejam descritos exemplos de ES familiar e a presença de autoanticorpos e de outras doenças do tecido conjuntivo em parentes de pacientes acometidos (Arnett, Cho *et al.*, 2001), os cônjuges de pacientes com ES também demonstraram achados semelhantes, sugerindo a participação de fatores ambientais (White, 2001).

No entanto, estudos recentes, com o emprego de genotipagem molecular, revelaram dados interessantes.

Em um trabalho recentemente publicado, Arnett FC *et al.* analisaram, em um grupo de 1300 pacientes com ES, a associação da doença com o HLA classe II. A mais forte associação encontrada, em brancos e hispânicos, foi com DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301 e alelos DQB1 que codificam um resíduo não-leucina na posição 26 (DQB1*26 epi). Em negros, a ES mostrou associação com DRB1*0804, DQA1*0501 e DQB1*0301. No mesmo trabalho, foi também estudada a associação dos autoanticorpos presentes na ES com o HLA classe II, de forma que: DPB1*1301 mostrou maior associação com anti-topo-1, DQB1*0501 e DQB1*26 epi com ACA e, em brancos e hispânicos, DRB1*0404, DRB1*11 e DQB1*03 com ANTI-POL III (DRB1*08 em negros) (Arnett, Gourh *et al.*).

Também relacionados à predisposição para ES, anticorpos contra a fibrilina-1, proteína da matriz extracelular, mostraram alta especificidade para a doença. Foram encontrados em maior concentração em pacientes afro-americanos, japoneses e índios Choctaw, apesar de não se correlacionarem com achados clínicos específico da ES, outros autoanticorpos e/ou alelos HLA classe II (Tan, Arnett *et al.*, 2000).

3.1.6 Exposição ambiental

Diversos fatores ambientais foram associados ao desenvolvimento de ES e doenças

“*scleroderma-like*”.

Relatos de ES com maior incidência em mineradores de ouro e carvão sugeriram que a poeira de sílica pode ser um fator predisponente (Yanez Diaz, Moran *et al.*, 1992). Trabalhadores expostos ao cloreto de polivinil estão sujeitos a desenvolver FRy, acrosteólise, lesões cutâneas, fibrose pulmonar e anormalidades dos capilares da prega ungueal semelhantes às encontradas na ES (Black, Pereira *et al.*, 1986). De forma semelhante, a bleomicina, um anti-neoplásico, produz nódulos cutâneos fibróticos, hiperpigmentação linear, alopecia, FRy, gangrena nos dedos das mãos e fibrose pulmonar (Passiu, Cauli *et al.*, 1999). O desenvolvimento da doença também foi associado à exposição a resinas epóxi e hidrocarbonetos aromáticos. Na Espanha, em 1981, ocorreu uma doença semelhante à ES após a ingestão de óleo de cozinha adulterado com anilina (óleo de colza), acometendo cerca de 20.000 pessoas (Tabuenca, 1981). Recentemente descrita, a fibrose nefrogênica sistêmica ocasiona fibrose da pele e de órgãos internos semelhante àquela da ES, acometendo preferencialmente pacientes nefropatas expostos a meio de contraste contendo gadolínio (Grobner, 2006).

Embora se atribua importância etiológica a certos fatores ambientais ou agentes infecciosos na ES, a causa da doença permanece desconhecida.

3.1.7 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da esclerodermia são bastante diversas. Levando-se em conta sua potencial gravidade, o acometimento dos múltiplos órgãos deve ser pormenorizadamente avaliado, num processo de busca ativa. Somente o reconhecimento precoce de alterações possibilitará a instituição de tratamento apropriado.

Fenômeno de Raynaud

A forma mais comum de expressão do envolvimento vascular na ES é o FRy, que se caracteriza por uma reatividade anormal da vasculatura ao frio e a outros estímulos, havendo episódios recorrentes de vasoespasmos.

Na ES, além do vasoespasmos, a oclusão vascular ocorre como consequência da fibrose da íntima, ativação plaquetária, alteração da cascata de coagulação e depósito de fibrina (Frederick M Wigley, 2003). O FRy afeta principalmente as extremidades, como os dedos das mãos e dos pés, o nariz, o lóbulo das orelhas e a língua. Pode ocasionar parestesias e dor. É identificado por uma

sequência característica de alterações da coloração de extremidades, com palidez inicial decorrente do vasoespasmo, passando por cianose resultante do sangue venoso desoxigenado, até uma coloração avermelhada na fase final reativa.

A ocorrência de isquemia digital e lesões necróticas é uma complicação comum, com uma frequência estimada de 30% a 40% nos pacientes com ES (Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Pode haver autoamputação dos dedos em muitos casos.

O FRy costuma estar presente até vários anos antes do início das demais manifestações da esclerodermia, e acomete a quase totalidade dos pacientes. Auxilia no diagnóstico precoce da doença quando em associação com autoanticorpos específicos da ES e/ou achados característicos de esclerodermia no exame de capilaroscopia periungueal (Leroy e Medsger, 2001). O grau de comprometimento funcional e o impacto na qualidade de vida dos pacientes com FRy dependerão de vários fatores, como a intensidade, frequência e duração dos ataques e a presença e o grau de atividade das ulcerações digitais associadas (Merkel, Herlyn *et al.*, 2002).

Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas são variadas e estão presentes na quase totalidade dos pacientes com ES, em maior ou menor grau. Podem manifestar-se precocemente ou mais tardiamente, e também de acordo com o subtipo de doença (limitado ou difuso).

O envolvimento da pele na ES costuma apresentar três fases: uma fase inicial de inflamação e edema; uma fase de espessamento cutâneo; e uma última fase de atrofia (Frederick M Wigley, 2003). A extensão da pele acometida é variável e é o item que define a classificação da ES como limitada ou difusa (Walker, Tyndall *et al.*, 2007).

Na fase edematosa inicial é frequente o achado de um edema fofo, associado a uma pele brilhante, que pode acometer várias partes do corpo, notadamente mãos e dedos, o que se conhece por “*puffy-hands*” e “*puffy-fingers*”, respectivamente. Este padrão de acometimento das mãos é hoje considerado um achado comparável ao Raynaud como critério diagnóstico para esclerodermia precoce (Matucci-Cerinic, Allanore *et al.*, 2009). Nesta fase é comum o paciente apresentar bastante prurido cutâneo.

Com o passar do tempo, o aspecto edematoso da pele tende a dar lugar a uma pele mais firme e espessa. Podem ser percebidas dobras na pele da região do pescoço, dispendo-se horizontalmente, conhecido como “sinal do pescoço”. O espessamento e a firmeza da pele podem levar a contraturas articulares, mais perceptíveis em mãos, com prejuízo funcional ao paciente. A pele da face é

comumente acometida. Pode haver pregueamento da pele ao redor da boca dando um aspecto de que a boca teria sido fechada puxando-se um cordão (“*pursed-lip appearance*”). É típica a abertura reduzida da cavidade oral (microstomia) e a escassez de rugas, dando às vezes ao paciente um aspecto inexpressivo.

Na pele de todo o corpo podem estar presentes alterações de pigmentação. O aspecto em “sal e pimenta” decorre da perda de pigmento no folículo piloso, podendo acometer áreas extensas (Frederick M Wigley, 2003). Alguns pacientes podem apresentar hiperpigmentação difusa, ou em placas. Comumente o escurecimento da pele específico numa determinada área traduz atividade de doença nessa localização.

Na pele são também visíveis a calcinose e a presença de teleangiectasias. A primeira ocorre devido ao depósito de sais de hidroxapatita no subcutâneo, possivelmente relacionado ao dano isquêmico tecidual e mais presente em áreas de traumas, como cotovelos e mãos (Boulman, Slobodin *et al.*, 2005). Já as teleangiectasias correspondem à dilatação de pequenos vasos capilares; podem estar presentes tanto na pele (mãos, face, tórax anterior) como em órgãos internos, nesses últimos consistindo num foco de potencial sangramento.

Manifestações musculoesqueléticas

Pacientes com esclerodermia podem apresentar desde o início de seu quadro clínico sintomas vagos de comprometimento osteomuscular, como mialgias e dores articulares difusas. No paciente mais gravemente acometido pela doença, o acometimento musculoesquelético também mais grave costuma ocorrer paralelamente (Frederick M Wigley, 2003).

Devido ao endurecimento, perda da elasticidade da pele e existência de contraturas articulares, o movimento torna-se restrito, resultando em atrofia muscular e perda de função.

O processo de fibrose que acomete a pele e os órgãos internos estende-se também à musculatura. Dor aos movimentos dos tornozelos, punhos, joelhos e cotovelos pode ser acompanhada pela percepção de crepitação devido ao depósito de fibrina na bainha do tendão, determinando o achado de atrito de fricção tendínea. O atrito de fricção tendínea é preditor de doença de pior evolução e está associado com escores cutâneos mais elevados, maior comprometimento renal e cardíaco e maior mortalidade; pode ser detectado em aproximadamente 30% dos pacientes com esclerodermia difusa (Steen e Medsger, 1997a).

Pode haver na ES comprometimento inflamatório muscular, com miopatia comumente acompanhada de níveis séricos elevados da enzima creatinofosfoquinase (CPK). A miopatia

inflamatória na ES pode resultar de um quadro de “*overlap*” com polimiosite ou dermatomiosite ou ser decorrente da própria esclerodermia. Além da dosagem sérica de CPK, a realização de eletroneuromiografia e biopsia muscular contribuem na avaliação do paciente esclerodérmico com sinais de miopatia;

O músculo pode também ser acometido por algumas das medicações empregadas no tratamento dos pacientes esclerodérmicos, com especial referência aos corticosteróides (miopatia secundária).

No paciente gravemente acometido pela ES, o comprometimento musculoesquelético costuma ser também grave e debilitante.

Manifestações gastrointestinais e envolvimento hepático

As manifestações gastrointestinais na ES estendem-se desde a cavidade oral até o reto. Dependendo de sua gravidade, podem acarretar risco de vida.

Na cavidade oral, a microstomia e o ressecamento das mucosas podem comprometer o estado de conservação dos dentes e a mastigação adequada, com interferência no estado nutricional.

A musculatura estriada faríngea e a inervação envolvida na deglutição, quando afetadas, resultam em dificuldade à deglutição dos alimentos e possível regurgitação nasal de fluidos.

O esôfago costuma ser afetado na quase totalidade dos pacientes esclerodérmicos. A musculatura lisa distal do esôfago constitui a porção mais afetada, com evidência, à manometria, de peristalse diminuída ou ausente e diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior. O paciente pode queixar-se de disfagia para sólidos e/ou líquidos, com regurgitação dos alimentos, sensação de queimação retroesternal e saciedade precoce; pode haver comprometimento do estado nutricional com perda de peso e desnutrição. Esofagite grave de refluxo pode levar ao surgimento de lesões ulceradas mucosas que constituem foco de sangramento no tubo digestivo, às vezes crônico e imperceptível; podem também ocorrer metaplasia esofágica e esôfago de Barret, sendo menos frequente a evolução para adenocarcinoma (Frederick M Wigley, 2003).

O comprometimento gástrico e do intestino delgado manifesta-se comumente por queixas de desconforto e plenitude abdominal, saciedade precoce, flatulência, náuseas e vômitos, comprometendo ainda mais o estado nutricional dos pacientes. O estômago pode apresentar em sua porção antral a presença de ectasia vascular (“estômago em melancia”), foco de sangramento digestivo (Collier, 2002). A dismotilidade intestinal pode ser assintomática ou ocasionar complicações sérias como quadros de pseudo-obstrução intestinal que exijam alimentação parenteral.

A motilidade comprometida dos intestinos pode também levar ao supercrescimento bacteriano a partir da estagnação de fluidos, de forma a ocasionar quadros crônicos de diarreia e desnutrição.

O envolvimento do intestino grosso na ES manifesta-se principalmente com constipação e sensação de distensão abdominal, podendo ocorrer impactação fecal. Devido à atrofia da camada muscular, pode haver também o surgimento de divertículos de boca larga no cólon, assintomáticos (Collier, 2002).

O envolvimento anorretal nem sempre é devidamente investigado na ES; tal como o restante do intestino, pode ser acometido por dismotilidade e comprometimento esfinteriano, resultando em quadros de incontinência e prolapso retal, ou, inversamente, de constipação grave.

Nos pacientes com esclerodermia o envolvimento do fígado é raro. Pode ocorrer, no entanto, uma associação entre o quadro de cirrose biliar primária e a forma limitada da ES, com colestase, icterícia e presença do anticorpo antimitocondrial. Elevação das transaminases devido ao acometimento inflamatório muscular na ES pode ser erroneamente relacionada à doença hepática.

Manifestações pulmonares

Setenta por cento dos pacientes com ES apresentam comprometimento pulmonar ao longo do curso de sua doença (Owens, Fino *et al.*, 1983). O envolvimento deste órgão pode ocorrer de várias formas, sendo mais ou menos grave, causando ou não sintomas ao paciente. Sabe-se, no entanto, que pacientes com envolvimento pulmonar tendem a apresentar doença de curso mais grave e de pior evolução. Existem duas formas principais de acometimento pulmonar na ES: a doença do interstício pulmonar e a doença vascular pulmonar.

O acometimento do interstício do pulmão é inicialmente assintomático, até que um considerável grau de fibrose pulmonar esteja presente. Ocorre mais comumente em pacientes com ES difusa, havendo piora dos parâmetros da função pulmonar à medida que a doença da pele também progride. Os sintomas podem instalar-se insidiosamente. Dispnéia aos esforços e fadiga fácil costumam ser as manifestações iniciais, evoluindo posteriormente para dispnéia mesmo ao repouso e tosse seca (Frederick M Wigley, 2003).

O exame físico do paciente com doença intersticial pulmonar revela alterações na ausculta do pulmão (estertores crepitantes finos tipo “velcro” em ambas as bases pulmonares) na ausência de sinais de insuficiência cardíaca.

A radiografia simples do pulmão na doença precoce normalmente não é capaz de demonstrar alterações, sendo um método pouco sensível. No entanto, quando a fibrose pulmonar já está

estabelecida, opacidades reticulares e simétricas, comumente mais pronunciadas nas bases pulmonares, podem ser identificadas.

O exame de imagem mais eficaz na detecção precoce de alterações do interstício pulmonar é a tomografia axial computadorizada (TAC) de tórax de alta resolução (Steen, V., 2003). O achado, neste exame, de opacidades “em vidro-fosco” caracteriza a presença de doença inflamatória em atividade nos pulmões (alveolite). Na presença de alveolite, há necessidade de intervenção terapêutica imediata para deter o dano alveolar e preservar a função respiratória. Na doença mais avançada, as opacidades em vidro-fosco no exame de TAC de tórax são substituídas por um aspecto reticulado, associado a espaços aéreos em “favo de mel” e bronquiectasias de tração, característicos da fibrose do parênquima pulmonar.

O método mais sensível para detecção de doença pulmonar precoce na ES é a realização da prova de função pulmonar (Frederick M Wigley, 2003). Alterações da função pulmonar podem ser diagnosticadas antes de quaisquer sintomas estarem presentes e naqueles pacientes com radiografia de tórax normal.

A prova de função pulmonar compreende a realização de espirometria completa, determinação dos volumes pulmonares e da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). A redução da DLCO é a alteração funcional mais precocemente detectada nos pacientes esclerodérmicos com doença pulmonar, presente em até 70% dos casos. Correlaciona-se com doença intersticial pulmonar de maior gravidade e de pior evolução, estando também associada ao achado de HAP (Steen, V., 2003).

Alguns centros, na investigação de pacientes esclerodérmicos com evidência de doença pulmonar, realizam a lavagem broncoalveolar como exame de rotina. Trata-se da avaliação microscópica do fluido circulante nos pulmões que, na vigência de inflamação ativa do tecido pulmonar (alveolite), apresenta-se caracteristicamente com um elevado número de células, particularmente neutrófilos e eosinófilos. A realização da lavagem broncoalveolar pode também auxiliar na detecção de infecção oculta do pulmão, especialmente nos pacientes com bronquiectasias (Silver, 1996).

A doença vascular pulmonar, na forma de HAP, consiste hoje num dos maiores desafios no manejo dos pacientes com ES. Seu desenvolvimento é lento e pode permanecer clinicamente indetectável até estádios avançados da doença, com a instalação de um quadro grave e irreversível, associado à falência do coração direito.

Define-se como HAP a presença, ao exame de cateterismo do coração direito, de pressão média da artéria pulmonar superior a 25 mmHg ao repouso, associada ao aumento da resistência

vascular pulmonar (superior a 3 Woods) e pressão capilar pulmonar em cunha de até 15mmHg (Ghofrani, Wilkins *et al.*, 2008). Pacientes com ES limitada e pacientes mais velhos ao diagnóstico apresentam maior risco de desenvolvimento de uma forma mais grave de hipertensão pulmonar quando comparados àqueles com doença difusa e mais jovens à época de início da doença.

Pacientes com HAP têm geralmente uma instalação insidiosa de dispnéia aos esforços, mas que pode rapidamente evoluir para dispnéia ao repouso e edema de membros inferiores. O exame físico pode revelar alterações da ausculta cardíaca e outros sinais decorrentes de elevação da pressão arterial pulmonar como: ingurgitamento jugular, hepatomegalia e edema de membros inferiores (Frederick M Wigley, 2003).

No paciente com HAP, o aumento do diâmetro da artéria pulmonar pode ser visualizado ao exame de radiografia simples do tórax, com atenuação dos vasos pulmonares menores. Na prova de função pulmonar, a redução significativa da DLCO (menos de 55% do previsto), acompanhada de espirometria normal e sem alteração dos volumes pulmonares, é muito sugestiva de doença vascular pulmonar (Steen, Graham *et al.*, 1992).

O eletrocardiograma pode também demonstrar alterações na vigência de HAP, como sinais de sobrecarga do coração direito. O exame de ecocardiografia Doppler possibilita a aferição indireta da pressão sistólica arterial pulmonar na presença de regurgitação tricúspide. Por tratar-se de um exame de fácil acesso e não invasivo, é bastante utilizado como exame de triagem na investigação de HAP; para diagnóstico de HAP, no entanto, o cateterismo do coração direito mantém-se como “padrão ouro”.

Manifestações cardíacas

O envolvimento cardíaco costuma estar presente na quase totalidade dos pacientes com ES. O miocárdio, a vasculatura miocárdica e o pericárdio são comumente envolvidos, sendo este envolvimento mais comum nos pacientes com ES difusa (Wigley, 2001).

O comprometimento cardíaco pode manifestar-se clinicamente ou permanecer assintomático, embora constitua um achado muito frequente à autopsia. Quando há manifestação clínica do envolvimento cardíaco, a doença tende a apresentar um curso mais grave e de pior prognóstico.

Os sintomas decorrentes do comprometimento cardíaco pela ES são variados, consistindo principalmente de dispnéia aos esforços, palpitações e, eventualmente, desconforto torácico. O paciente pode apresentar-se com quadros clínicos sugestivos de pericardite, insuficiência cardíaca ou arritmias. A presença de HAP pode também comprometer a função do coração.

Exames como ecocardiograma bidimensional, eletrocardiografia e monitorização Holter mostram-se úteis para avaliação do paciente; devem ser realizados regularmente e não somente em casos suspeitos de envolvimento cardíaco pela doença. Além de disfunção diastólica e redução da fração de ejeção ventricular esquerda, o ecocardiograma pode revelar a presença de derrame pericárdico em até 30% a 40% dos pacientes com ES, comumente assintomáticos (Wigley, 2001). O exame Holter, por sua vez, mostra-se importante na detecção de arritmias; em casos graves, pode ser estudada a instalação de marca-passo cardíaco a fim de se evitar a morte súbita relatada nesses pacientes.

Na ES, áreas delimitadas de necrose miocárdica podem ocorrer como consequência de injúria por hipóxia e reperfusão, resultante de vasoespasma dos vasos coronarianos distais (Allanore, Meune *et al.*, 2008). Pode haver também comprometimento miocárdico inflamatório mais comumente associado à inflamação muscular sistêmica, resultando em instalação aguda de insuficiência cardíaca e possibilidade de morte súbita.

Manifestações renais

A crise esclerodérmica renal constitui a principal manifestação do envolvimento renal na ES. Corresponde à instalação de hipertensão acelerada e/ou rápida falência renal. Apresenta incidência de 10 % na ES, sendo mais comum naqueles pacientes com doença difusa. Em 80 % das vezes, surge nos primeiros 4 anos de doença (Frederick M Wigley, 2003).

Dentre os fatores de risco para crise renal esclerodérmica estão uma rápida progressão do acometimento cutâneo, a presença de atrito de fricção tendínea e de contraturas articulares, anemia de surgimento recente, exposição ao frio, gestação, a presença do anticorpo anti-RNA polimerase III (ANTI-POL III) e o uso prévio de corticosteróides (Wigley, 2001).

O emprego de prednisona (ou equivalente) em doses superiores a 15 mg/dia durante os 6 meses que antecedem a crise apresenta forte associação com a crise renal. No entanto, se a prednisona (independentemente da dose) já vem sendo utilizada há mais de 6 meses ou, se é iniciada há menos tempo mas em doses inferiores a 15 mg/dia, a associação com a crise renal se mantém, mas em menor grau (Steen e Medsger, 1998).

A presença de HAS (hipertensão arterial sistêmica) não maligna, anormalidades no exame urinário, níveis séricos alterados de renina e a presença dos anticorpos ACA e anti-topo-1 não são preditores de crise renal esclerodérmica.

A crise renal apresenta-se com os sinais típicos de hipertensão maligna (cefaléia, sinais

de insuficiência cardíaca, alterações visuais e neurológicas) na vigência de pressão arterial elevada (acima de 140x90); no entanto, a presença de pressão arterial normal não exclui o diagnóstico. A avaliação laboratorial revela creatinina sérica em níveis normais ou elevados, proteinúria e/ou hematúria microscópica. Pode estar presente anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, especialmente naqueles pacientes com crise renal esclerodérmica e níveis normais de pressão arterial (Frederick M Wigley, 2003).

A crise renal na ES resulta do envolvimento das pequenas artérias e arteríolas renais. Existe proliferação da íntima e comumente a presença de necrose fibrinóide. O estreitamento do lúmen vascular é um achado comum entre os pacientes com ES e pode justificar, mesmo naqueles pacientes assintomáticos, a presença de anormalidades no fluxo sanguíneo renal e o comprometimento da resposta do rim frente a uma sobrecarga de aminoácidos (comprometimento da reserva renal funcional). Portanto, para o desencadeamento da crise renal, além da injúria ao endotélio, considera-se a presença de outros fatores precipitantes, como o vasoespasmo (“fenômeno de Raynaud renal”). Na vigência de glomérulos contraídos e isquêmicos decorrente da hipoperfusão renal, o organismo é “inundado” por concentrações maciças de renina, levando à elevação exagerada da pressão arterial (Frederick M Wigley, 2003).

Além da crise renal, o rim pode ser envolvido de outras formas no paciente com esclerodermia. A doença renal vascular crônica, diferentemente da crise renal, costuma apresentar-se mais tardiamente na evolução da ES, com achados variáveis de proteinúria, azotemia, HAS e/ou fluxo renal reduzido. A presença de insuficiência cardíaca, HAS, uso medicações concomitantes e outras doença sobrepostas também constituem causas elencáveis de acometimento renal no paciente com ES.

3.2 FORMAS DE AVALIAÇÃO DA ESCLEROSE SISTÊMICA

3.2.1 Avaliação da gravidade e atividade de doença

Por tratar-se de uma doença multissistêmica, não se dispõem de uma única forma de avaliação da gravidade e atividade da esclerodermia. Através da realização periódica de exames de rotina, envolvendo análise metabólica, de atividade inflamatória, presença de autoanticorpos, testes de função pulmonar, renal e cardíaca, procura-se estimar o grau de comprometimento pela doença a fim de se oferecer ao paciente o tratamento mais adequado.

Instrumentos como o HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), utilizados mais rotineiramente na avaliação de pacientes com artrite reumatóide, mostraram-se válidos também para acompanhamento e avaliação do comprometimento funcional dos pacientes com esclerodermia (Steen e Medsger, 1997b; Merkel, Herlyn *et al.*, 2002; Sultan, Pope *et al.*, 2004). O “*Scleroderma-HAQ*”, um instrumento mais específico para avaliação dos pacientes esclerodérmicos, foi validado na língua inglesa e francesa e se utiliza de uma série de escalas visuais analógicas específicas para a doença (Rannou, Poiraudau *et al.*, 2007).

De forma análoga, para avaliação de atividade da ES, foi desenvolvido pelo Grupo Europeu de Estudo da Esclerodermia um escore (*Systemic Sclerosis Activity Score*) composto por 10 itens, com diferentes pesos, que contempla aspectos clínicos e de exames complementares do paciente com ES. A média ponderada desses itens fornece um resultado numa escala de 0 a 10. A doença é considerada ativa quando o índice de atividade for ≥ 3 (Valentini, D'angelo *et al.*, 2003).

3.2.2 Avaliação do envolvimento cutâneo

O envolvimento da pele é possivelmente o que se tem de mais visível, e palpável, frente a um paciente portador de esclerodermia. É um item fundamental para a construção e raciocínio diagnósticos, salvo os casos pouco comuns de esclerodermia “*sine scleroderma*”, em que o indivíduo apresenta-se com manifestações típicas da esclerodermia (acometimento de órgãos internos, comprometimento vascular e desregulação imune), porém sem o espessamento cutâneo característico.

O acometimento da pele nos pacientes com ES é um dado não só diagnóstico, mas de valor prognóstico. Sabe-se que a extensão do acometimento cutâneo reflete a extensão de acometimento dos órgãos internos, e que a melhora no acometimento da pele traduz-se num aumento da sobrevida dos pacientes com esclerodermia (Clements, Hurwitz *et al.*, 2000).

Há vários anos vem-se procurando estabelecer um instrumento para medição do acometimento cutâneo na ES. A partir do trabalho original do Dr. Gerald Rodnan (Rodnan, Lipinski *et al.*, 1979), publicado em 1979, que propôs um método semiquantitativo de mensuração da extensão e gravidade do envolvimento cutâneo a partir do peso de biopsias da pele de pacientes esclerodérmicos, diferentes formas de avaliação foram propostas (ilustração 1).

	Áreas pesquisadas	Pontuação	Escore máximo
Rodnan total skin score	26	0-4	104
mRSS Kahaleh et al (1986)	22	0-3	66
mRSS Clements et al (1990)	10	0-3	30
mRSS Clements et al (1993)	17	0-3	51

Ilustração 1: Quadro de formas de avaliação propostas para o escore cutâneo na ES

O escore cutâneo modificado de Rodnan (mRSS), conforme empregado atualmente, avalia 17 áreas pré-definidas da superfície corporal (face, tórax anterior, abdome, braços, antebraços, mãos, quirodáctilos, coxas, pernas e pés) quanto à presença de espessamento cutâneo (Clements, Lachenbruch *et al.*, 1993) (ilustração 2). Consiste num método simples de palpação, devendo o pesquisador “pinçar” entre dois de seus dedos a região cutânea a ser examinada e quantificar, numa escala de 0 a 3, o grau de espessamento percebido. Zero corresponde à ausência de espessamento e 3, ao maior espessamento. O valor total do escore é obtido pela somatória dos valores obtidos em cada região examinada, num total de 51. Se o espessamento da pele for variável dentro de uma mesma área examinada (ex. ao longo do antebraço), há a orientação de que se faça uma média simples para se calcular o resultado final do escore nesse local.

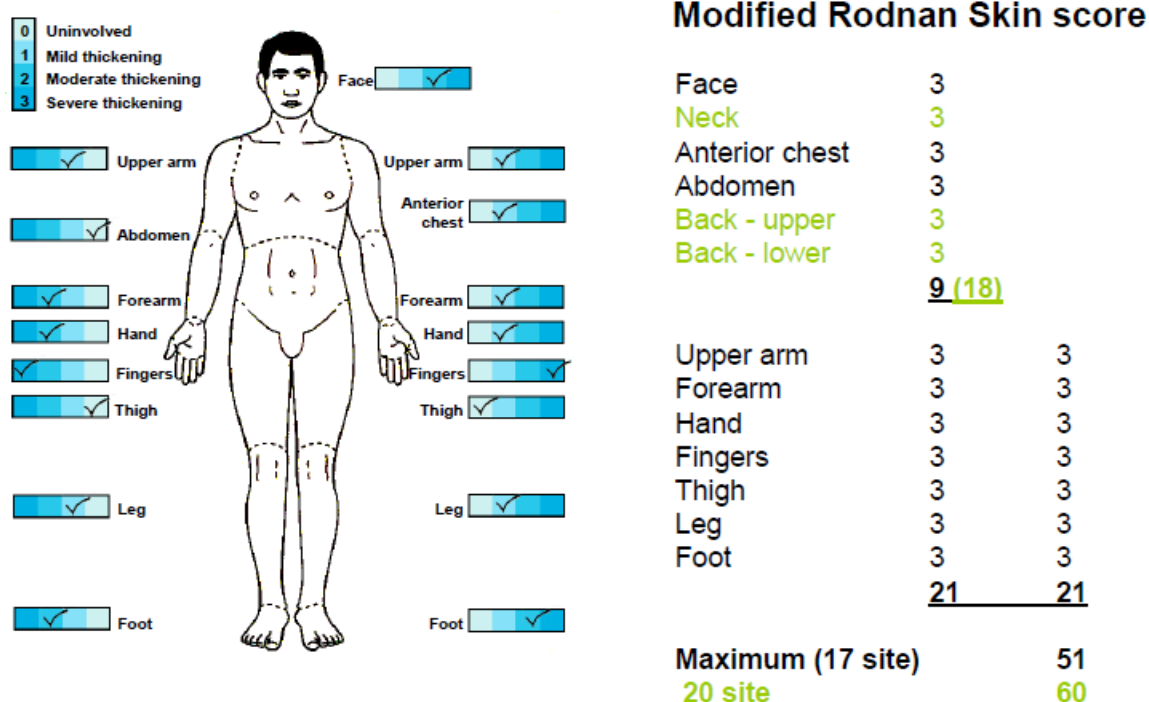


Ilustração 2 - Figura do escore cutâneo modificado de Rodnan na ES

Recentes trabalhos publicados demonstram a necessidade de treinamento de jovens médicos para o exame. À medida que médicos menos familiarizados com o exame começam a participar de cursos de treinamento, os resultados já são visíveis a partir do segundo curso, com melhora do coeficiente de correlação intraclasse (ICC) e com redução dos valores de variação intrapaciente (Czirjak, Nagy *et al.*, 2007). Entre “experts”, a variabilidade interobservador (acurácia) e intraobservador (confiabilidade) são satisfatórias, fazendo do mRSS um método válido e reprodutível. Sua validade é comparável àquela da contagem de juntas na artrite reumatóide; sua reprodutibilidade permite que seja utilizado como instrumento de medida de doença, especialmente quando realizado por um mesmo observador (Clements, Lachenbruch *et al.*, 1995).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo primário, analítico, observacional e transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (apêndices 2 e 3) para

avaliação de pacientes com ES.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Participaram do estudo pacientes com ES em acompanhamento no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas das UFPR. O período de inclusão no estudo foi de setembro de 2007 a setembro de 2009. Um termo de consentimento escrito, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do hospital, com a autorização para a participação do paciente no estudo, foi obtido de todos os pacientes pelo seu médico examinador, previamente à sua inclusão no estudo (apêndice 4)

4.2.1 Critérios de inclusão

A admissão dos pacientes no estudo respeitou aos seguintes critérios de inclusão:

- a) Acompanhamento no ambulatório de Esclerodermia do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR
- a) Diagnóstico de ES de acordo com os critérios de classificação definidos pelo ACR
- b) Idade superior a 16 anos

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram considerados inelegíveis para o estudo:

- a) Pacientes com doenças *scleroderma-like*
- b) Pacientes com esclerodermia localizada
- c) Pacientes com doença mista do tecido conjuntivo
- d) Pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento informado

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

4.3.1 Avaliação inicial

Inicialmente foram avaliados 108 pacientes para a entrada no estudo; deste total, 12 pacientes foram excluídos: 1 com esclerodermia localizada, 2 com o diagnóstico de síndrome da pele rígida

(*stiff skin syndrome*) e 9 pacientes que não preenchiam os critérios do ACR para classificação de ES (ilustração 3). Os 96 pacientes restantes foram incluídos no estudo. Não houve pacientes que, após a inclusão, foram retirados do estudo.

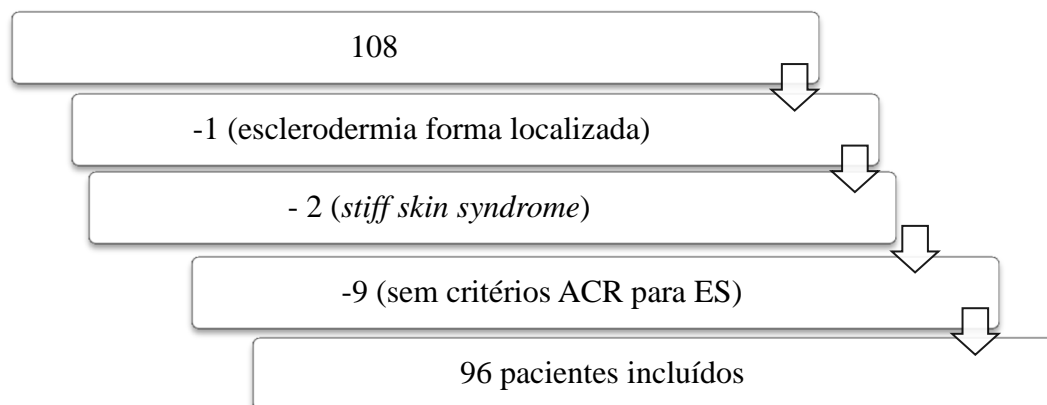


Ilustração 3 – Figura da seleção dos pacientes no estudo

4.3.2 Levantamento de Dados

A coleta dos dados obedeceu a um instrumento internacional utilizado para a avaliação inicial de pacientes com esclerodermia, denominado MEDS - *Minimal Essential Data Set* (apêndice 5). Este instrumento, na língua inglesa, foi desenvolvido e validado pelo EUSTAR (<http://www.eustar.org>), grupo europeu de estudo e pesquisa de ES, criado em junho de 2004 sob a tutela do EULAR (*EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM*). O ambulatório de ES do Hospital de Clínicas da UFPR é membro efetivo do EUSTAR desde 2007. O instrumento MEDS é utilizado neste ambulatório para a avaliação inicial de todos os pacientes com diagnóstico de ES. No presente estudo foi utilizada a versão original do MEDS, em inglês. Isto ocorreu por não haver a versão validada desse instrumento em português e pelo fato de que os dados do MEDS foram nesse caso obtidos por um único pesquisador, com conhecimento da língua inglesa. A construção da tabela de dados do estudo (apêndice 6) baseou-se nesse instrumento.

Dados demográficos:

- a) Idade (anos)
- b) Gênero
- c) Raça

- d) Peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC)

Dados clínicos:

- a) Subtipo de ES: limitado ou difuso (de acordo com extensão do acometimento cutâneo) ou “outras formas” [quando diagnóstico definido de ES, mas com sobreposição com outra doença do tecido conjuntivo, como artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite (PM) ou artrite idiopática juvenil (AIJ) - (Walker, Tyndall *et al.*, 2007)]
- b) Data de início do FRy
- c) Data de início do primeiro sintoma não-FRy
- d) Tempo de doença [considerando-se o início da doença a data de início do FRy - (Walker, Tyndall *et al.*, 2007)]
- e) Escore cutâneo modificado de Rodnan
- f) Acometimento vascular: presença ou ausência de: FRy, úlceras digitais;
- g) Acometimento articular e músculo-tendíneo: presença ou ausência de: sinovite, contraturas articulares, atritos de fricção tendínea, fraqueza muscular, atrofia muscular;
- h) Acometimento gastro-intestinal: presença ou ausência de: queixas esofágicas (disfagia, refluxo); queixas gástricas (saciedade precoce, vômitos); queixas intestinais (diarréia, flatulência, constipação);
- i) Acometimento renal: presença ou ausência de: HAS, crise renal;
- j) Acometimento cardiopulmonar: presença ou ausência de: dispnéia significativa (classes III ou IV da *New York Heart Association* - NYHA), palpitações;
- k) Presença ou ausência de doença ativa (com base no: *EUSTAR Systemic Sclerosis Activity Score* – apêndice 7)

Dados de exames complementares excetuando-se os autoanticorpos:

- a) Presença ou ausência de elevação de reagentes de fase aguda: velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa
- b) Presença ou ausência de proteinúria (presença no exame simples de urina de 1 ou

mais cruces de proteína);

- c) Presença ou ausência de elevação da enzima creatinofosfoquinase sérica (CPK);
- d) Presença ou ausência ao exame de eletrocardiograma (ECG) de bloqueios de condução cardíaca;
- e) Presença ou ausência ao exame de ecocardiografia-Doppler de: disfunção diastólica, redução da fração de ejeção ventricular esquerda, hipertensão pulmonar (considerada quando pressão sistólica arterial pulmonar acima de 40mmHg);
- f) Ao exame de função pulmonar: presença ou ausência de defeito restritivo; determinação da DLCO (%)

Dados de autoanticorpos:

- a) Análise dos autoanticorpos FAN, ACA, anti-topo-1 e ANTI-POL III

O levantamento dos dados demográficos, clínicos, de exames complementares e do perfil de autoanticorpos seguiu a rotina de atendimento do ambulatório de Esclerodermia do Hospital de Clínicas da UFPR. Os exames complementares, excetuando-se a dosagem dos autoanticorpos, foram todos realizados no próprio hospital, conforme os valores referenciais de cada serviço.

A análise dos autoanticorpos FAN, ACA, anti-topo1 e ANTI-POL III foi realizada em laboratório externo e custeada pelo Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR (chefe do serviço: Dr. Sebastião Cesar Radominski). Após assinatura de termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética, os pacientes foram submetidos à punção venosa para obtenção de amostra de soro, posteriormente congelado. O material foi enviado ao laboratório Metanalysis – Centro de Diagnósticos Médicos, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, aos cuidados do Dr. Carlos Alberto Von Muhlen.

A análise dos autoanticorpos FAN e ACA, por IIF com células HEp-2, teve triagem em 1:80 (Dellavance, Júnior *et al.*, 2009). Os títulos de FAN e ACA foram considerados elevados quando $\geq 1:640$.

Para a análise dos autoanticorpos anti-topo-1(ou anti-ScL70), utilizou-se o kit QUANTA Lite™ Scl-70 do Laboratório INOVA (INOVA Diagnostics, Inc; San Diego, CA, USA). Trata-se de um ensaio imunoenzimático (ELISA) para a detecção semi-quantitativa de anticorpos IgG anti-ScL-70 no soro humano. De acordo com o fabricante do kit, a amostra foi classificada como não reagente se <20 unidades, fracamente reagente entre 20 a 39 unidades, moderadamente reagente entre

40 e 80 unidades e fortemente reagente (valores elevados) se >80 unidades.

A dosagem do autoanticorpo ANTI-POL III foi realizada por ELISA para a detecção semi-quantitativa de anticorpos IgG ANTI-POL III no soro dos pacientes. Os kits utilizados foram provenientes dos laboratórios INOVA e MBL (Medical and Biological Laboratories Co. Ltd., Nagoya, Japão). Pelo kit INOVA, a amostra foi classificada como não reagente se <20 unidades, fracamente reagente entre 20 a 39 unidades, moderadamente reagente entre 40 e 80 unidades e fortemente reagente (valores elevados) quando > 80 unidades. Pelo kit MBL, foram considerados positivos valores ≥ 28 U/mL.

4.3.3 Análise dos Dados

Os dados obtidos no estudo foram tabelados utilizando-se uma planilha do software Microsoft Excel 2007®. A análise estatística foi realizada com auxílio do software de estatística JMP 7.0®, SAS Institute, Inc., Cary, NC.

O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05\%$). Dados com distribuição normal foram apresentados como média \pm desvio-padrão e os não-normais como mediana e os valores de interquartis 25% e 75%.

Para comparações de 2 dados com distribuição normal foram usados o teste χ^2 ou o teste t de *Student*; para mais de 2 dados normais, utilizou-se o ANOVA. Da mesma forma, para comparação de dados não-normais, foram usados o teste de Wilcoxon para 2 variáveis e o teste de Kruskal-Wallis para acima de 2 variáveis.

O valor de “n” (número da amostra) dos dados avaliados só foi especificado quando não correspondia à totalidade dos pacientes.

5 RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

A idade média dos 96 pacientes foi de $49,27 \pm 12,55$ anos. Oitenta e oito pacientes (91,67%) eram do sexo feminino. O peso médio dos pacientes (n=89) foi de $59,62 \pm 9,07$, com uma altura média (n=75) de $1,57 \pm 0,07$ metro. O índice de massa corporal (IMC) médio (n=71) foi de $23,69 \pm 3,63$ (ilustração 5). Dois valores extremos de IMC foram observados: 14,26 e 33,78. A raça dos pacientes (n=92) seguiu a seguinte distribuição: 72 da raça branca (78,26%), 4 da raça negra (4,35%)

e 16 pardos (17,39%).

Os dados demográficos estão descritos abaixo.

Dados	(média \pm desvio-padrão)
<i>Idade (anos)</i>	49,27 \pm 12,55
<i>Gênero feminino (%)</i>	91,67
<i>Raça branca (%; n=92)</i>	78,26
<i>Peso (kg; n = 89)</i>	59,62 \pm 9,07
<i>Altura (m; n = 75)</i>	1,57 \pm 0,07
<i>IMC (n = 71)</i>	23,69 \pm 3,63

Ilustração 4 - Tabela dos dados demográficos dos pacientes

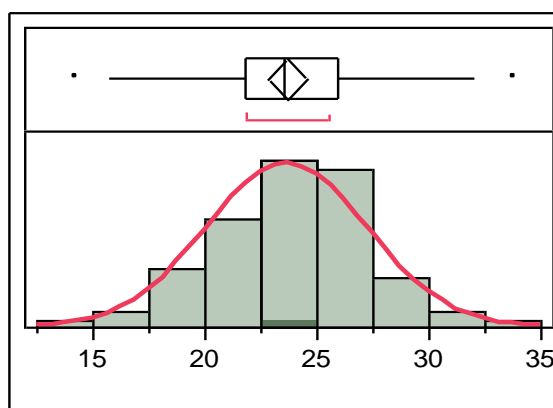


Ilustração 5 – Figura da distribuição do IMC dos pacientes

5.2 DADOS CLÍNICOS

Os dados apresentados foram considerados quando do momento da inclusão dos pacientes no estudo.

Do total dos pacientes incluídos no estudo (n=96), 63 (65,62%) apresentavam ES forma cutânea limitada, 25 (26,04%) forma cutânea difusa e 8 (8,33%) foram classificados como “outras formas” [sobreposição de ES com artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite (PM) ou artrite idiopática juvenil (AIJ)], conforme ilustração 6.

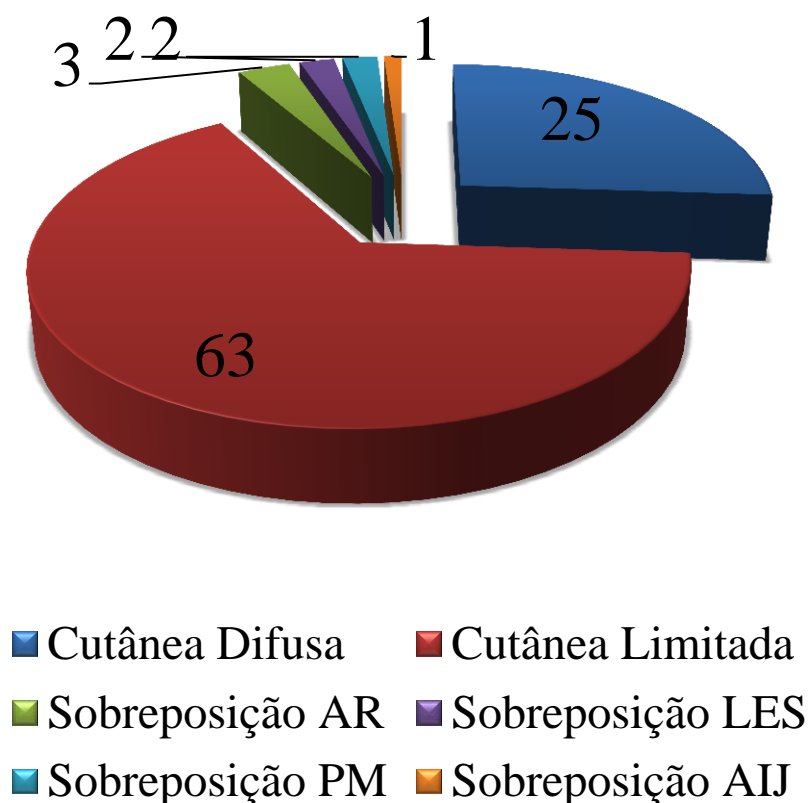


Ilustração 6 – Figura de distribuição da forma de ES (número de pacientes)

O tempo de doença estimado dos pacientes teve mediana de 10 anos (5,25 e 21,00 interquartis). Quando se comparou as três formas de apresentação da ES quanto ao tempo estimado de doença, a mediana foi de 6 anos (4,00 e 14,50 interquartis) nos pacientes com ES difusa, de 10 anos (6,00 e 23,00 interquartis) nos pacientes com ES limitada, e de 10 anos (6,00 e 13,75 interquartis) nas “outras formas”. Embora fosse observada uma tendência de menor tempo de doença na forma difusa, esta diferença não atingiu significância estatística em relação às outras formas avaliadas.

Foram comparadas as formas de ES com os demais dados clínicos em busca de associações significativas. Os dados estatisticamente significativos para a forma difusa quando comparada às demais formas foram: menor idade do paciente, maior presença de doença ativa e úlceras digitais e maior mRSS. A presença de palpitações apresentou tendência para ser maior na forma difusa. A forma cutânea limitada apresentou correlação positiva com maior idade do paciente à inclusão no estudo. Foi encontrada maior presença de sinovite nas “outras formas”. Não foram observados casos de pacientes com crise renal esclerodérmica.

Os dados clínicos encontrados na ES limitada, difusa e em “outras formas” estão dispostos na ilustração 7.

Dados	Forma limitada	Forma difusa	“outras formas”	<i>p</i>	<i>p'</i>
<i>Idade</i> ^{*†}	52,43 ± 12,41	44,44 ± 11,55	39,2 ± 6,02	<0,01	<0,01
<i>Tempo de doença</i> ^{*§}	10,00 (6,00 e 23,00)	6,00 (4,00 e 14,50)	10,00 (6,00 e 13,75)	0,07	0,03
<i>Idade FRy</i> ^{*†}	37,51 ± 15,77	34,52 ± 13,63	31 ± 7,60	0,41	0,41
<i>Idade não-FRy</i> ^{*†}	42,46 ± 13,68	37,36 ± 12,85	34,87 ± 8,11	0,12	0,11
<i>Intervalo FRy - não FRy</i> ^{*§}	1,00 (0,00 e 5,00)	2,00 (0,00 e 3,00)	2,50 (0,00 e 8,50)	0,99	0,96
<i>mRSS (n = 95)</i> [§]	11,00 (6,00 e 16,00)	20,00 (13,5 e 26,5)	9,50 (6,50 e 13,5)	<0,01	<0,01
<i>Doença ativa</i> [¥] (n = 89)	23,33	61,90	12,50	<0,01	<0,01
<i>FRy</i> [¥]	98,41	100,00	87,50	0,21	0,71
<i>Úlcera digital</i> [¥] (n = 95)	43,55	76,00	37,50	0,01	<0,01
<i>Sinovite</i> [¥] (n = 95)	11,29	4,00	50,00	0,01	0,27
<i>Contraturas articulares</i> [¥]	26,98	36,00	25,00	0,68	0,28
<i>Atrito de fricção tendínea</i> [¥]	1,59	4,00	0,00	0,68	0,49
<i>Fraqueza muscular</i> [¥] (n = 95)	30,64	40,00	25,00	0,63	0,28
<i>Atrofia muscular</i> [¥] (n = 95)	14,52	24,00	0,00	0,14	0,22
<i>Queixas esofágicas</i> [¥]	65,08	64,00	50,00	0,71	0,56
<i>Queixas gástricas</i> [¥] (n = 95)	32,26	44,00	12,50	0,21	0,21
<i>Queixas intestinais</i> [¥] (n = 95)	27,42	36,00	12,50	0,39	0,29
<i>HAS</i> [¥]	31,75	36,00	37,50	0,90	0,44
<i>Crise renal</i> [¥]	0,00	0,00	0,00	-	-
<i>Dispnéia</i> [¥] (n = 95)	19,35	32,00	25,00	0,46	0,16
<i>Palpitações</i> [¥] (n = 95)	25,81	28,00	0,00	0,09	0,52

§ mediana (interquartis 25% e 75%); † (média ± SD); ¥ (% de positividade); * anos

p: nível de significância estatística na comparação entre as formas limitada, difusa e “outras formas”;

p': nível de significância estatística na comparação entre somente as formas limitada e difusa.

Ilustração 7 – Tabela de correlação entre os dados clínicos dos pacientes e a forma de classificação da ES

5.3 DADOS DE EXAMES COMPLEMENTARES

Nesta parte do estudo, as relações das formas de ES com os resultados dos exames complementares foram avaliadas. Os dados estatisticamente significativos para a forma difusa quando comparada às demais formas foram: maior presença de HP ao ecocardiograma e menor DLCO. A presença de proteinúria apresentou tendência para ser maior na forma difusa. A forma limitada e “outras formas” não apresentaram correlação estatisticamente significativa em relação aos resultados dos exames complementares. Os dados de exames complementares encontrados na ES limitada, difusa e em “outras formas” estão dispostos na ilustração 8.

Dados	Forma limitada	Forma difusa	“outras formas”	<i>p</i>	<i>p'</i>
<i>Proteínas de fase aguda</i> [¥] (<i>n</i> = 92)	40,32	54,54	50,00	0,49	0,18
<i>Proteinúria</i> [¥] (<i>n</i> = 90)	1,67	13,64	12,50	0,09	0,06
<i>Elevação CK</i> [¥] (<i>n</i> = 84)	9,09	28,57	12,50	0,12	0,04
<i>Bloqueios de condução</i> [¥] (<i>n</i> = 84)	16,36	9,52	0,00	0,22	0,36
<i>DLCO</i> [†] <i>n</i> = 79	68,91 ± 20,80	53,72 ± 19,61	62,5 ± 18,91	0,03	<0,01
<i>Redução FE</i> [¥] (<i>n</i> = 86)	3,57	13,64	0,00	0,18	0,13
<i>Disfunção diastólica</i> [¥] (<i>n</i> = 86)	32,14	27,27	12,50	0,46	0,45
<i>Fibrose Rx tórax</i> [¥] (<i>n</i> = 86)	29,82	42,86	37,50	0,55	0,21
<i>Defeito restritivo</i> [¥] (<i>n</i> = 85)	28,57	47,62	37,50	0,29	0,10
<i>HP</i> [¥] (<i>n</i> = 86)	23,21	50,00	0,00	< 0,01	0,02

[†] (média ± SD); [¥] (% de positividade)

p: nível de significância estatística na comparação entre as formas limitada, difusa e “outras formas”;

p': nível de significância estatística na comparação entre as formas limitada e difusa somente;

Ilustração 8 – Tabela de correlação entre os dados de exames complementares dos pacientes e a forma de classificação da ES

5.4 DADOS DE AUTOANTICORPOS

Para análise do perfil autoimune, FAN, ACA, anti-topo-1 e ANTI-POL III (INOVA e MBL) foram os exames laboratoriais utilizados. Para análise dos autoanticorpos dispunha-se da amostra sorológica de 85 pacientes.

O FAN era positivo na maioria dos pacientes (92,94%), seguindo-se do ANTI-POL III (41,18%), anti-topo-1 (31,76%) e ACA (30,59%). Excetuando-se o anticorpo ANTI-POL III, com valores baixos a intermediários predominantes, a maioria dos demais autoanticorpos apresentou valores elevados (ilustração 9).

Autoanticorpo	Resultados [§]
<i>FAN</i>	2.560 (640 e 5.120)
<i>ACA</i>	5.120 (2.560 e 10.240)
<i>Anti-topo-1*</i>	86,90 (68,00 e 151,30)
<i>anti-RNA pol III INOVA*</i>	46,10 (23,50 e 53,70)
<i>anti-RNA pol III MBL*</i>	36,10 (35,87 e 55,82)

[§] mediana (interquartis 25% e 75%)

* Valores em unidade do kit

Ilustração 9 – Tabela de valores dos autoanticorpos analisados

Na análise do perfil autoimune dos pacientes, as relações dos diferentes autoanticorpos com os resultados dos exames clínicos e complementares foram avaliadas em busca de associações significativas.

Quando ACA, houve maior prevalência de positividade com os seguintes parâmetros: forma limitada, idade mais avançada ao diagnóstico, maior tempo de doença, intervalo maior entre o surgimento do FRy e o primeiro sintoma não-FRy, HAS e bloqueios de condução cardíaca. A associação foi negativa com fibrose pulmonar e defeito restritivo à PFP.

Quando anti-topo-1, houve maior prevalência de positividade com os seguintes parâmetros: forma difusa, presença de doença ativa e úlceras digitais. Houve associação negativa com queixas intestinais e HAS.

Quando ANTI-POL III, houve maior prevalência de positividade com os seguintes parâmetros: forma difusa, presença de doença ativa e sinovite. Não foram encontradas associações negativas deste autoanticorpo com os parâmetros avaliados.

Nenhum paciente apresentou anticorpos anti-topo-1 e ACA concomitantemente positivos. No entanto, dos 35 pacientes ANTI-POL III positivos, 11 eram concomitantemente reagentes para ACA e 13 para anti-topo-1.

Os dados dos autoanticorpos ACA, anti-topo-1 e ANTI-POL III, em relação aos dados clínicos (anamnese e exame clínico) e de exames complementares estão dispostos, respectivamente, nas ilustrações 10, 11 e 12.

Dados da anamnese	ACA reagente	Anti-topo-1 reagente	Anti-pol III reagente
$N^{\text{¥}}$	26 (30,59)	27 (31,76)	35 (41,18)
<i>Idade</i> ^{* †}	54,58 ± 10,53 ($p < 0,01$)	45,78 ± 12,51	47,2 ± 12,83
<i>Idade FRy</i> ^{* †}	32,04 ± 16,42	37,70 ± 13,73	33,8 ± 13,95
<i>Idade não-FRy</i> ^{* †}	41,23 ± 13,87	39,93 ± 12,55	38,43 ± 12,36
<i>Tempo de doença</i> ^{* §}	23,00 (9,75 e 30,75) ($p < 0,01$)	7,00 (4,00 e 10,00) ($p < 0,01$)	10,00 (6,00 e 22,00)
<i>Tempo FRy x não-FRy</i> ^{* §}	3,50 (0,75 e 18,50) ($p < 0,01$)	1,00 (0,00 e 2,00) ($p < 0,01$)	2,00 (0,00 e 8,00)
<i>Queixas esofágicas</i> [¥]	61,54	66,67	65,71
<i>Queixas gástricas</i> [¥]	30,77	33,33	45,71
<i>Queixas intestinais</i> [¥]	26,92	14,81 ($p = 0,05$)	25,71
<i>Dispnéia</i> [¥]	23,08	18,52	22,86
<i>Palpitações</i> [¥]	34,61 ($p = 0,07$)	14,81	20,00

§ mediana (interquartis 25% e 75%); † (média ± SD); ¥ (% de positividade); * anos

p : nível de significância estatística na comparação entre ACA, anti-topo-1 e ANTI-POL III.

Ilustração 10 – Tabela de correlação entre os diferentes autoanticorpos pesquisados e os dados clínicos dos pacientes (anamnese)

Dados do exame clínico	ACA reagente	Anti-topo-1 reagente	Anti-RNA pol III reagente
<i>mRSS</i> §	11,50 (7,75 e 20,25)	15,00 (9,00 e 23,00)	16,00 (8,00 e 22,00)
<i>Forma cutânea limitada</i> ¥	43,64 (<i>p</i> < 0,01)	21,82 (<i>p</i> < 0,01)	34,54
<i>Forma cutânea difusa</i> ¥	4,35 (<i>p</i> < 0,01)	52,17 (<i>p</i> = 0,03)	56,52 (<i>p</i> = 0,04)
“ <i>Outras formas</i> ” ¥	14,29	42,86	42,86
<i>Doença ativa</i> ¥	19,00 (n=23)	50,00 (n=24) (<i>p</i> < 0,01)	40,00 (<i>p</i> = 0,05)
<i>FRy</i> ¥	100	96,30	94,29
<i>Úlceras digitais</i> ¥	42,31	70,37 (<i>p</i> = 0,01)	60,00
<i>Sinovite</i> ¥	11,54	7,41	20,00 (<i>p</i> = 0,05)
<i>Contraturas articulares</i> ¥	30,77	25,93	40,00
<i>Atritos de fricção tendínea</i> ¥	0	3,70	2,86
<i>Fraqueza muscular</i> ¥	26,92	29,63	37,14
<i>Atrofia muscular</i> ¥	7,69	14,81	14,29
<i>HAS</i> ¥	53,85 (<i>p</i> < 0,01)	14,81 (<i>p</i> = 0,04)	34,29
<i>Crise renal</i> ¥	0,00	0,00	0,00

§ mediana (interquartis 25% e 75%); ¥ (% de positividade)

p: nível de significância estatística na comparação entre ACA, anti-topo-1 e ANTI-POL III.

Ilustração 11 – Tabela de correlação entre os diferentes autoanticorpos pesquisados e os dados clínicos dos pacientes (exame clínico)

Dados de Exames Complementares	ACA reagente	Anti-topo-1 reagente	Anti-RNA pol III reagente
<i>Proteínas de fase aguda</i> [¥]	30,77	42,31 (n=26)	37,14
<i>Proteinúria</i> [¥]	3,85	7,69 (n=26)	5,71
<i>Elevação CK</i> [¥]	4,17 (n=24)	4,00 (n=25)	21,21 (n=33)
<i>Bloqueios de condução cardíaca</i> [¥]	24,00 (n=25) (p = 0,05)	4,17 (n=24)	9,09 (n=33)
<i>DLCO</i> [†]	67,09 ± 23,06	64,92 ± 20,39	69,62 ± 24,23
<i>Redução FE</i> [¥]	8,33 (n=24)	4,00 (n=25)	12,12 (n=33)
<i>Disfunção diastólica</i> [¥]	37,50 (n=24)	28,00 (n=25)	33,33 (n=33)
<i>Fibrose Rx tórax</i> [¥]	12,00 (n=25) (p < 0,01)	44,00 (n=25)	29,41 (n=34)
<i>Defeito restritivo pulmonar</i> [¥]	16,67 (n=24) (p = 0,04)	36,00 (n=25)	33,33 (n=33)
<i>HP</i> [¥]	33,33 (n=24)	20,00 (n=25)	30,30 (n=33)
<i>Doença ativa</i> [¥]	19,00 (n=23)	50,00 (n=24) (p < 0,01)	40,00 (p = 0,05)

[†] (média ± SD); [¥] (% de positividade)

p: nível de significância estatística na comparação entre ACA, anti-topo-1 e ANTI-POL III.

Ilustração 12 – Tabela de correlação entre os diferentes autoanticorpos pesquisados e os dados de exames complementares dos pacientes

Quando ANTI-POL III, foram testados 68 pacientes pelo INOVA e 21 pelo MBL; 4 pacientes foram testados para ambos. Pelo INOVA, a positividade para o autoanticorpo foi de 45,59% e, pelo MBL, de 19,05%. Nos pacientes testados para ambos, não houve concordância de resultados, sendo os 4 positivos para MBL e negativos para INOVA.

Na análise do ANTI-POL III separadamente pelo INOVA e MBL, os seguintes parâmetros foram encontrados: pelo INOVA, houve maior prevalência de positividade com doença ativa e, pelo MBL, com HAS. Houve associação negativa do MBL com a forma limitada da doença.

Dessa forma, quando o ANTI-POL III foi analisado separadamente pelo INOVA e MBL, perdeu-se a correlação com a forma difusa e com a presença de sinovite.

Nas ilustrações 13, 14 e 15 estão os dados do ANTI-POL III INOVA e MBL, dispostos em relação aos dados clínicos (anamnese e exame clínico) e de exames complementares,

respectivamente.

Dados Anamnese	INOVA reagente	MBL reagente
$N^{\text{¥}}$	31 (45,59)	4 (19,05)
<i>Idade</i> ^{* †}	46,61 ± 13,17	51,75 ± 9,98
<i>Idade FRy</i> ^{* †}	33,35 ± 14,17	37,25 ± 13,43
<i>Idade não-FRy</i> ^{* †}	37,74 ± 12,31	43,75 ± 13,07
<i>Tempo de doença</i> ^{* §}	9,00 (5,00 e 21,00)	16,00 (7,00 e 23,50)
<i>Tempo FRy x não-FRy</i> ^{* §}	2,00 (0,00 e 5,00)	5,50 (0,50 e 13,50)
<i>Queixas esofágicas</i> [¥]	64,52	75,00
<i>Queixas gástricas</i> [¥]	48,39	25,00
<i>Queixas intestinais</i> [¥]	29,03	0,00
<i>Dispneia</i> [¥]	22,58	25,00
<i>Palpitações</i> [¥]	19,35	25,00

§ mediana (interquartis 25% e 75%); † (média ± SD);

¥ (% de positividade); * anos

Ilustração 13 – Tabela de correlação entre os autoanticorpos ANTI-POL III INOVA e MBL e os dados clínicos dos pacientes (anamnese)

Dados Exame Clínico	INOVA reagente	MBL reagente
<i>mRSS</i> §	16,00 (10,00 e 24,00)	12,50 (8,00 e 20,75)
<i>Forma cutânea limitada</i> ¥	58,06	25,00 ($p = 0,05$)
<i>Forma cutânea difusa</i> ¥	35,48	50,00
<i>“Outras formas”</i> ¥	6,45	25,00
<i>Doença ativa</i> ¥	41,93 ($p = 0,05$)	25,00
<i>FRy</i> ¥	93,55	100,00
<i>Úlceras digitais</i> ¥	64,52	25,00
<i>Sinovite</i> ¥	19,35	25,00
<i>Contraturas articulares</i> ¥	41,93	25,00
<i>Atritos de fricção tendínea</i> ¥	3,23	0,00
<i>Fraqueza muscular</i> ¥	41,93	0,00
<i>Atrofia muscular</i> ¥	12,90	25,00
<i>HAS</i> ¥	29,03	75,00 ($p = 0,05$)
<i>Crise renal</i> ¥	0,00	0,00

§ mediana (interquartis 25% e 75%); ¥ (% de positividade)

p: nível de significância estatística na comparação entre INOVA e MBL.

Ilustração 14 – Tabela de correlação entre os autoanticorpos ANTI-POL III INOVA e MBL e os dados clínicos dos pacientes (exame clínico)

Dados de Exames Complementares	INOVA reagente	MBL reagente
<i>Proteínas de fase aguda</i> [¥]	35,48	0,00
<i>Proteinúria</i> [¥]	6,45	0,00
<i>Elevação CK</i> [¥]	20,69 (n = 29)	25,00
<i>Bloqueios de condução</i> [¥]	6,90 (n = 29)	25,00
<i>DLCO</i> [†]	70,82 ± 24,13 (n = 28)	61,25 ± 26,81
<i>Redução FE</i> [¥]	10,34 (n = 29)	25,00
<i>Disfunção diastólica</i> [¥]	31,03 (n = 29)	50,00
<i>Fibrose Rx tórax</i> [¥]	26,67 (n = 30)	50,00
<i>Defeito restritivo</i> [¥]	27,59 (n = 29)	75,00
<i>HP</i> [¥]	27,59 (n = 29)	50,00

[†] (média ± SD); [¥] (% de positividade)

Ilustração 15 – Tabela de correlação entre os autoanticorpos ANTI-POL III INOVA e MBL e os dados de exames complementares dos pacientes

5.5 DADOS DE GÊNERO

Para fins de discussão e comparação com os dados previamente descritos (clínicos e de exames complementares), descrevemos nas ilustrações 16 e 17 as manifestações da ES em relação aos homens e mulheres do estudo.

Quando dos dados clínicos, o gênero feminino mostrou correlação positiva com maior frequência de queixas esofágicas e intestinais. Embora sem significância estatística, as mulheres também apresentaram maior prevalência de doença ativa e de contraturas articulares, numa proporção acima de duas vezes a dos homens.

Quando dos dados de exames complementares, o achado de fibrose à radiografia simples de tórax esteve presente em quase 40% das mulheres e notadamente em nenhum dos homens. De forma análoga, porém apenas com tendência para significância estatística, o achado de HP esteve presente em 30,77% das mulheres e ausente nos homens. O gênero feminino também apresentou tendência para maior prevalência de proteínas de fase aguda.

Interessantemente, embora sem significância estatística, os homens foram os que apresentaram maior prevalência de fraqueza muscular e de elevação de CK.

Não foram vistas diferenças no perfil de autoanticorpos entre homens e mulheres.

Dados clínicos	Feminino	Masculino	<i>p</i>
<i>N</i>	88	8	
<i>Idade</i> * [†]	49,85 ± 12,36	42,87 ± 13,69	0,10
<i>Tempo de doença</i> * [§]	10,00 (6 e 21)	7,20 (1,85 e 24,25)	0,37
<i>Idade FRy</i> * [†]	36,64 ± 14,88	31,25 ± 13,11	0,15
<i>Idade não-FRy</i> * [†]	40,89 ± 13,23	36,25 ± 14,08	0,13
<i>Intervalo FRy - não FRy</i> * [§]	1,50 (0,00 e 5,00)	0,5 (0,00 e 8,00)	0,54
<i>Forma cutânea limitada</i> [¥]	64,77	75,00	0,44
<i>Forma cutânea difusa</i> [¥]	27,27	12,50	0,36
<i>“Outras Formas”</i> [¥]	7,95	12,50	0,51
<i>mRSS</i> [§] (<i>n</i> = 95)	13 (8,00 e 20,00)	7,5 (4,25 e 19,75)	0,23
<i>Doença ativa</i> [¥] (<i>n</i> = 89)	33,33	12,50	0,21
<i>FRy</i> [¥]	98,86	87,50	0,16
<i>Úlcera digital</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	51,72	50,00	0,61
<i>Sinovite</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	11,49	25,00	0,27
<i>Contraturas articulares</i> [¥]	30,68	12,50	0,26
<i>Atrito de fricção tendínea</i> [¥]	2,27	0,00	0,84
<i>Fraqueza muscular</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	31,03	50,00	0,24
<i>Atrofia muscular</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	16,09	12,50	0,63
<i>Queixas esofágicas</i> [¥]	67,04	25,00	0,03
<i>Queixas gástricas</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	32,18	50,00	0,26
<i>Queixas intestinais</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	25,29	64,50	0,04
<i>HAS</i> [¥]	34,09	25,00	0,46
<i>Crise renal</i> [¥]	0,00	0,00	-
<i>Dispnéia</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	24,14	12,50	0,41
<i>Palpitações</i> [¥] (<i>n</i> = 95)	22,99	37,50	0,30

[§] mediana (interquartis 25% e 75%); [†] (média ± SD);

[¥] (% de positividade); * anos;

p: nível de significância estatística na comparação entre os gêneros.

Ilustração 16 – Tabela de correlação entre os dados clínicos dos pacientes e gênero

Dados de exames complementares	Feminino	Masculino	<i>p</i>
<i>FAN</i> [‡] (<i>n</i> = 85)	92,21	100	0,54
<i>ACA</i> [‡] (<i>n</i> = 85)	29,87	37,50	0,46
<i>Anti-topo-I</i> [‡] (<i>n</i> = 85)	33,77	12,50	0,21
<i>ANTI-POL III</i> [‡] (<i>n</i> = 85)	41,56	37,50	0,57
<i>Proteínas de fase aguda</i> [‡] (<i>n</i> = 92)	47,62	12,50	0,06
<i>Proteinúria</i> [‡] (<i>n</i> = 90)	6,10	0,00	0,62
<i>Elevação CK</i> [‡] (<i>n</i> = 84)	11,69	42,86	0,06
<i>Bloqueios de condução</i> [‡] (<i>n</i> = 84)	12,99	14,29	0,64
<i>DLCO</i> [†] <i>n</i> = 79	65,28 ± 21,49	60,50 ± 17,71	0,25
<i>Redução FE</i> [‡] (<i>n</i> = 86)	6,41	0,00	0,61
<i>Disfunção diastólica</i> [‡] (<i>n</i> = 86)	29,49	25,00	0,57
<i>Fibrose Rx tórax</i> [‡] (<i>n</i> = 86)	37,18	0,00	0,03
<i>Defeito restritivo</i> [‡] (<i>n</i> = 85)	33,77	37,5	0,56
<i>HP</i> [‡] (<i>n</i> = 86)	30,77	0,00	0,06

[†] (média ± SD); [‡] (% de positividade)

p: nível de significância estatística na comparação entre os gêneros.

Ilustração 17 – Tabela de correlação entre os dados de exames complementares dos pacientes e gênero

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foram identificados, registrados e analisados os dados demográficos, clínicos e laboratoriais, com ênfase no perfil imunológico, de 96 pacientes em acompanhamento no Ambulatório de ES do Hospital de Clínicas da UFPR, centro de referência no sul do Brasil. Uma descrição do perfil clínico e laboratorial desta população foi realizada.

A população estudada era predominantemente da quinta e sexta décadas de vida, compatível com a faixa etária com maior prevalência de ES (Steen e Medsger, 1990; White, 2001; Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Para a estimativa da idade à instalação da ES, considerou-se que o início da doença correspondia à data de surgimento do FRy, conforme descrito no estudo do EUSTAR (Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Há outros trabalhos, no entanto, que consideram que o surgimento da ES corresponde à época de surgimento do primeiro sintoma não-FRy (Assassi, Del Junco *et al.*, 2009; Lafyatis, Kissin *et al.*, 2009). Seja o início da doença correspondente ao surgimento do FRy ou do primeiro sintoma não-FRY, neste estudo a idade média estimada ao início da ES não era diferente entre as formas clínicas da doença ou entre os gêneros.

Por ser a ES mais prevalente no gênero feminino, o pequeno número de pacientes homens nesse estudo não foi surpreendente. Encontramos uma taxa feminino: masculino de 10,2:1, comparável a de outros trabalhos, como o do Reino Unido de 3:1 (Silman, Jannini *et al.*, 1988) e Japão, de 14:1 (Tamaki, Mori *et al.*, 1991), sendo mais próxima daquela descrita na Islândia, de 8:1 (Geirsson, Steinsson *et al.*, 1994). Observamos ainda, embora sem significância estatística, maior proporção de mulheres com ES difusa (taxa feminino: masculino de 2,18:1) se comparado à doença limitada (0,86:1). Estes achados são concordantes com os do estudo do Reino Unido, com taxas de 4,6:1 e 3,2:1, respectivamente; e diferem do estudo do EUSTAR, em que a proporção de mulheres foi maior na ES limitada.

No trabalho do EUSTAR (Walker, Tyndall *et al.*, 2007) considerou-se que a influência hormonal e a exposição ambiental distinta entre homens e mulheres possam ter contribuído para as manifestações gênero-específicas da ES, embora os pesquisadores tenham ressaltado que, pela análise multivariada realizada no estudo, não foi encontrada essa associação, sugerindo que qualquer influência do gênero poderia ser melhor explicada por outras variáveis, como idade ao surgimento do FRy e/ou status de autoanticorpos.

Outra variável na ES refere-se à condição nutricional dos pacientes, abordada em um número limitado de trabalhos. A alta prevalência na ES de disfagia, dispepsia, dismotilidade do trato gastrointestinal e má-absorção, por si só, fornece subsídios para se considerar que o paciente com esclerodermia está exposto a considerável prejuízo nutricional (Wollheim e Akesson, 2007; Yuen,

Rochwerger *et al.*, 2008). Apesar de no presente estudo não ter sido realizada análise quanto à ingestão de alimentos, dosagem específica de nutrientes ou medidas antropométricas, o IMC médio encontrado sugeriu uma condição nutricional aparentemente preservada, o que também surpreendeu por tratar-se de uma população de baixa renda com acesso limitado a uma dieta balanceada. Dados de prevalência de obesidade e síndrome metabólica na ES não são encontrados na literatura, embora o grau de imobilidade desses pacientes, muitas vezes associado à limitação aos exercícios e ao uso frequente de corticosteróides, representa um fator de risco a ser considerado.

Dos pacientes incluídos no estudo, a maioria apresentava ES limitada, descrita como a forma clínica mais comum entre os casos prevalentes de ES (Mayes, Lacey *et al.*, 2003; Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Por outro lado, aqueles com ES difusa, apesar da menor idade no momento da inclusão no estudo, tinham menor tempo estimado de doença, o que pode refletir a maior gravidade desse subtipo. Achados como mRSS mais elevado, maior prevalência de doença ativa, de HP e de distúrbio difusional nos pacientes com ES difusa corroboraram esta análise.

Na doença difusa, observamos maior prevalência de úlcera digital. Quanto a este achado, o grupo do EUSTAR encontrou que, independentemente do subtipo de ES, a presença de úlceras digitais estava relacionada à época de instalação do FRy, de forma que, quanto mais precoce o início do FRy, maior a prevalência de úlceras digitais (Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Neste trabalho não analisamos especificamente as manifestações da ES conforme a época de instalação do FRy, embora tenhamos encontrado que, naqueles pacientes com doença difusa, a instalação do FRy ocorreu mais precocemente.

Nos pacientes classificados como “outros” predominou a associação de ES com AR, não sendo surpreendente, portanto, o achado de maior prevalência de sinovite nesse subtipo.

Para análise dos autoanticorpos dispunha-se da amostra sorológica de uma parcela dos pacientes. Exames de anti-topo-1 e ANTI-POL III não eram realizados no hospital, de forma que foi necessário o envio do material coletado para um serviço externo. O custo elevado dos exames, associado aos procedimentos necessários para coleta e envio de material biológico a outro serviço, foram fatores que contribuíram para a não cobertura da totalidade dos pacientes quanto à análise do perfil autoimune.

Nos pacientes analisados, encontramos prevalência do FAN, ACA e anti-topo-1 similar àquela descrita na literatura (Leroy, Black *et al.*, 1988; Ho e Reveille, 2003; Steen, 2005; Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Foram notáveis, no entanto, os valores elevados desses autoanticorpos e a prevalência excepcionalmente alta de pacientes ANTI-POL III positivos (41,18%).

Quando comparada a dados de outros trabalhos, a prevalência do anticorpo ANTI-POL III na

nossa população é, no mínimo, duas vezes superior (Ho e Reveille, 2003; Walker e Fritzler, 2007). Em um estudo de 2007, em que se ressaltou a elevada prevalência de ANTI-POL III nos pacientes americanos quando comparados a pacientes franceses, esta era de 25% naquela população (Meyer, Fertig *et al.*, 2007).

Trabalhos que demonstraram associação dos níveis de autoanticorpos, especialmente do anti-topo-1, e manifestações clínicas da ES, reforçam o conceito de que os autoanticorpos não são apenas um epifenômeno na ES, mas que exercem papel na patogênese da doença (Kuwana, Kaburaki *et al.*, 2000; Sato, Hamaguchi *et al.*, 2001; Hu, Fertig *et al.*, 2003). No estudo do EUSTAR, o status dos autoanticorpos contribuiu mais para as complicações sistêmicas do que o fez o subtipo clínico de ES (Walker, Tyndall *et al.*, 2007).

Se, conforme estes trabalhos, níveis elevados de anti-topo-1 correlacionaram-se com doença em atividade e de maior gravidade (inferida pelo mRSS elevado), e que esses níveis podem ser “flutuantes” ao longo do curso clínico, inclusive com desaparecimento do anticorpo anti-topo-1 em pacientes com evolução mais favorável (Kuwana, Kaburaki *et al.*, 2000), consideramos que os elevados níveis de anti-topo-1 e dos demais autoanticorpos que encontramos também reflitam uma população mais gravemente acometida. De fato, a avaliação de pacientes provenientes de um centro terciário de referência em ES pode ter contribuído para a seleção de casos mais graves. Por se tratar de um estudo transversal, não se realizou a análise de dados prospectivos para a confirmação desta hipótese.

Mesmo não sendo realizado o seguimento dos pacientes, foi possível observar, como relatado na literatura (Hesselstrand, Scheja *et al.*, 2003; Steen, 2005; Grassegger, Pohla-Gubo *et al.*, 2008), a presença do autoanticorpo ACA correlacionada a indicadores de melhor prognóstico, sugerindo inclusive efeito protetor no que se refere à fibrose pulmonar e à presença de defeito restritivo, como descrito no estudo do EUSTAR (Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Segundo Reveille e Solomon, os níveis séricos de ACA permanecem estáveis ao longo do tempo e não apresentam correlação com a atividade da ES, de forma que medidas seriadas desse autoanticorpo seriam de pouca validade (Reveille e Solomon, 2003).

Por outro lado, anticorpos anti-topo-1 correlacionaram-se com a forma difusa e de maior gravidade da ES, como observado em outros trabalhos (Kuwana, Kaburaki *et al.*, 1994; Steen, 2005; Grassegger, Pohla-Gubo *et al.*, 2008). A maior prevalência de úlceras digitais e de doença em atividade em pacientes anti-topo-1 positivos, conforme encontramos neste estudo, foi também descrita no estudo do EUSTAR (Walker, Tyndall *et al.*, 2007). Embora, como já descrito, os níveis séricos de anti-topo-1 possam correlacionar-se com a atividade de doença, Reveille e Solomon

avaliaram, da mesma forma que com o ACA, que medidas seriadas desse autoanticorpo, nos pacientes com positividade uma vez demonstrada, não seriam justificáveis (Reveille e Solomon, 2003).

Além da análise do FAN, ACA e anti-topo-1, a análise do autoanticorpo ANTI-POL III, não realizada no estudo do EUSTAR e descrita ainda em poucos trabalhos (Kuwana, Kaburaki *et al.*, 1994; Bunn, Denton *et al.*, 1998; Harvey, Butts *et al.*, 1999), revelou achados interessantes.

A dosagem do ANTI-POL III por ELISA com kits provenientes de laboratórios distintos (INOVA Diagnostics, Inc; San Diego, CA, USA e Medical and Biological Laboratories Co. Ltd., Nagoya, Japão) não estava prevista para este estudo e se deu ao acaso. Esperava-se não encontrar diferenças nos resultados de um ou outro laboratório, mas isto não ocorreu.

De fato, a análise de ANTI-POL III pelo INOVA sugeriu que se tratava de um exame de menor especificidade quando comparado ao MBL, associado a um maior número de resultados falso-positivos para a presença do autoanticorpo. Além da perda de associação do ANTI-POL III com a forma cutânea difusa de ES quando analisado separadamente por INOVA e MBL, a elevada positividade do ANTI-POL III pelo INOVA, contrastando com os dados da literatura e com os valores pelo MBL, ratificou este achado.

Na literatura, em pacientes com ES, está documentada a possibilidade de resultados falso-positivos e falso-negativos na análise de ANTI-POL III pela técnica de ELISA. Em um estudo prévio, a baixa sensibilidade do exame se revelou a maior limitação da técnica, embora a especificidade encontrada fosse também baixa; esta última atribuída à presença de componentes bacterianos contaminando a preparação antigênica (Kuwana, Okano *et al.*, 2005). Dessa forma, para aumentar a especificidade do exame ELISA para ANTI-POL III, os mesmos autores propõem a utilização de preparações antigênicas altamente purificadas, através de um processo de múltiplas etapas, a fim de remover quaisquer proteínas bacterianas que possam suscitar a formação de anticorpos e ocasionar reatividade no ELISA.

A positividade para ANTI-POL III é também variável entre diferentes grupos étnicos, de forma que os autoanticorpos ANTI-POL I, II e III estavam presentes mais frequentemente nos pacientes caucasianos da América do Norte em relação a pacientes negros norte-americanos e pacientes japoneses (Kuwana, Okano *et al.*, 1994). No trabalho em que descreve a técnica de ELISA para dosagem de ANTI-POL III, Kuwana et al. também atribuíram a diferenças étnicas ou de nacionalidade a frequência encontrada de resultados falso-positivos para ANTI-POL III (Kuwana, Okano *et al.*, 2005). No nosso trabalho, os kits de exame ELISA utilizados para detecção de ANTI-POL III, e que ocasionaram resultados conflitantes, são originários dos Estados Unidos (INOVA) e

do Japão (MBL), países díspares quanto à prevalência de positividade para este autoanticorpo, como já descrito.

A análise do anticorpo ANTI-POL III no nosso estudo, levando-se em conta as observações acima, também surpreendeu pela elevada taxa (28,23%) de pacientes duplamente positivos, ou seja, que apresentavam o anticorpo ANTI-POL III associado à positividade também de ACA ou anti-topo-1.

O achado de duplicidade de autoanticorpos na ES é raro e pode suscitar algumas considerações. Apesar de alguns autores atribuírem este achado como uma consequência natural da evolução tecnológica na área de pesquisa de autoanticorpos, considerando que a sua não-detecção devia-se até então a técnicas insensíveis de análise (Walker e Fritzler, 2007), vários trabalhos descrevem distintas categorias de autoanticorpos na ES (ACA, anti-topo-1 e ANTI-POL) como mutuamente excludentes (Steen, Powell *et al.*, 1988; Bunn, Denton *et al.*, 1998; Harvey, Butts *et al.*, 1999; Arnett, 2006) .

Apesar da duplicidade do ACA e anti-topo-1 ser vista em uma porcentagem ainda pequena de pacientes esclerodérmicos, de 0,05% a 5,6 % conforme relatos prévios (Jarzabek-Chorzelska M, 1990; Bunn e Black, 1999), a duplicidade envolvendo ACA ou anti-topo-1 e especificamente o autoanticorpo ANTI-POL III ainda não foi descrita.

Nesse sentido, Bunn *et al.*, após análise do soro de 374 pacientes com ES para a presença de ANTI-POL I e ANTI-POL III, por imunoprecipitação, relataram não ter encontrado associação entre estes autoanticorpos e ACA ou anti-topo-1 (Bunn, Denton *et al.*, 1998). Neste mesmo trabalho, demonstraram que os pacientes ANTI-POL positivos apresentaram significativamente maior comprometimentos cutâneo e renal se comparados àqueles anti-topo-1 reagentes, enquanto que nesses últimos a associação com fibrose pulmonar foi predominante.

No entanto, em 1996 havia sido descrito por Harvey *et al.*, a associação, na ES, do ANTI-POL II em sua forma fosforilada (não ANTI-POL I ou ANTI-POL III) com anti-topo-1 (Harvey, Rands *et al.*, 1996), também demonstrado previamente por Satoh em 1994 (Satoh, Kuwana *et al.*, 1994). A associação ANTI-POL II/anti-topo-1 se revelou relativamente frequente e foi demonstrada novamente por Harvey *et al* em um novo estudo de 1999 envolvendo a análise sorológica de 155 pacientes com ES (Harvey, Butts *et al.*, 1999). Neste último trabalho, Harvey *et al.* ratificaram a não-associação do ANTI-POL I (e ANTI-POL III) com ACA ou anti-topo-1, reforçando o conceito de que cada um destes autoanticorpos constituía subgrupos sorológicos distintos, com suas características peculiares de envolvimento cutâneo e manifestações clínicas.

Os trabalhos expostos acima, para detecção do anticorpo anti-RNA polimerase em suas várias

formas de apresentação na ES - ANTI-POL I,II,III; ANTI-POL I,III; ANTI-POL II forma fosforilada/anti-topo-1 reagente (Harvey, Butts *et al.*, 1999), se utilizaram da técnica de imunoprecipitação, padrão-ouro para sua detecção. Apesar de o ELISA ter se demonstrado um método com adequadas sensibilidade e especificidade para detecção de ANTI-POL III, conforme já discutido (Kuwana, Okano *et al.*, 2005), consideramos que, no nosso estudo, frente aos achados encontrados, inclusive que sugeriram resultados falso-positivos por uma das técnicas ELISA, devemos confirmá-los pela técnica de imunoprecipitação, estendendo nossa análise para investigação de não somente ANTI-POL III, mas de ANTI-POL I e ANTI-POL II inclusive.

7 CONCLUSÕES

1. Dados demográficos, clínicos e de auto-imunidade da população de pacientes com ES do Ambulatório de Esclerodermia do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR foram descritos.
2. A maioria dos pacientes apresentava ES forma cutânea limitada, seguida pela ES forma difusa e “outras formas”.
3. A ES limitada, quando comparada às demais formas, mostrou correlação com idade mais avançada à inclusão no estudo. A ES difusa mostrou correlação com menor idade do paciente à inclusão no estudo, presença de doença ativa, maior extensão do acometimento cutâneo, presença de úlceras digitais, presença de hipertensão pulmonar (HP) e menor capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO). “Outras formas” mostrou correlação com a presença de sinovite.
4. O ACA foi mais prevalente na forma cutâneo limitada, idade mais avançada ao diagnóstico, maior tempo de doença, intervalo maior entre o surgimento do FRy e o primeiro sintoma não-FRy, HAS e bloqueios de condução e associação negativa com fibrose pulmonar e defeito restritivo à PFP. O anti-topo-1 foi mais comum na ES forma difusa, com doença ativa e úlceras digitais e associação negativa com queixas intestinais e HAS. O ANTI-POL III correlacionou-se com a forma difusa de ES, presença de doença ativa e sinovite.
5. A dosagem do ANTI-POL III ELISA com kits provenientes de laboratórios distintos sugeriu exame de menor especificidade por um dos kits, havendo necessidade de reavaliação desse achado em estudos futuros.

8 REFERÊNCIAS

- Allanore, Y., C. Meune, *et al.* Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford), v.47 Suppl 5, Oct, p.v51-3. 2008.
- Arnett, F. C. Is scleroderma an autoantibody mediated disease? Curr Opin Rheumatol, v.18, n.6, Nov, p.579-81. 2006.
- Arnett, F. C., M. Cho, *et al.* Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. Arthritis Rheum, v.44, n.6, Jun, p.1359-62. 2001.
- Arnett, F. C., P. Gourh, *et al.* Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. Ann Rheum Dis, v.69, n.5, May, p.822-7.
- Arnett, F. C., R. F. Howard, *et al.* Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. Arthritis Rheum, v.39, n.8, Aug, p.1362-70. 1996.
- Assassi, S., D. Del Junco, *et al.* Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.61, n.10, Oct 15, p.1403-11. 2009.
- Barnett, A. J. History of Scleroderma. In: P. J. Clements e D. E. Furst (Ed.). Systemic Sclerosis: Williams and Wilkins, 1996. History of Scleroderma, p.3-22
- Black, C., S. Pereira, *et al.* Genetic susceptibility to *scleroderma-like* syndrome in symptomatic and asymptomatic workers exposed to vinyl chloride. J Rheumatol, v.13, n.6, Dec, p.1059-62. 1986.
- Boulman, N., G. Slobodin, *et al.* Calcinosis in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum, v.34, n.6, Jun, p.805-12. 2005.
- Bunn, C. C. e C. M. Black. Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. Clin Exp Immunol, v.117, n.2, Aug, p.207-8. 1999.
- Bunn, C. C., C. P. Denton, *et al.* Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. Br J Rheumatol, v.37, n.1, Jan, p.15-20. 1998.
- Clements, P., P. Lachenbruch, *et al.* Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. J Rheumatol, v.22, n.7, Jul, p.1281-5. 1995.
- Clements, P. J., E. L. Hurwitz, *et al.* Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. Arthritis Rheum, v.43, n.11, Nov, p.2445-54. 2000.
- Clements, P. J., P. A. Lachenbruch, *et al.* Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. J Rheumatol, v.20, n.11, Nov, p.1892-6. 1993.
- Clements, P. J., M. D. Roth, *et al.* Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and

course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. Ann Rheum Dis, v.66, n.12, Dec, p.1641-7. 2007.

Collier, D. H. Systemic Sclerosis. In: S. West (Ed.). Rheumatology Secrets: Hanley ανδ Βελφους, 2002. Systemic Sclerosis, p.151-161

Czirjak, L., Z. Nagy, *et al.* The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis, v.66, n.7, Jul, p.966-9. 2007.

Dellavance, A., A. G. Júnior, *et al.* 3º Consenso Brasileiro para pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2 (FAN).
Recomendações para padronização do ensaio de pesquisa de autoanticorpos em células HEp-2, controle de qualidade e associações clínicas. Rev Bras Reumatol, v.49, n.2, p.89-109. 2009.

Dellavance, A., P. G. Leser, *et al.* [Relevance of the immunofluorescence pattern for interpretation of the ANA test--the case of the dense fine speckled pattern]. Rev Assoc Med Bras, v.53, n.5, Sep-Oct, p.439-45. 2007.

Frederick M Wigley, L. K. H. Clinical features of systemic sclerosis. In: A. J. S. Marc C Hochberg, Josef S Smolen, Michael E Weinblatt, Michael H Weisman (Ed.). Rheumatology: Elsevier, v.2, 2003. Clinical features of systemic sclerosis, p.1463-1479

Geirsson, A. J., K. Steinsson, *et al.* Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. Ann Rheum Dis, v.53, n.8, Aug, p.502-5. 1994.

Ghofrani, H. A., M. W. Wilkins, *et al.* Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Circulation, v.118, n.11, Sep 9, p.1195-201. 2008.

Grassegger, A., G. Pohla-Gubo, *et al.* Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. Wien Med Wochenschr, v.158, n.1-2, p.19-28. 2008.

Grobner, T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant, v.21, n.4, Apr, p.1104-8. 2006.

Gussin, H. A., G. P. Ignat, *et al.* Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, v.44, n.2, Feb, p.376-83. 2001.

Harvey, G. R., S. Butts, *et al.* Clinical and serological associations with anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis. Clin Exp Immunol, v.117, n.2, Aug, p.395-402. 1999.

Harvey, G. R., A. L. Rands, *et al.* Anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis (SSc): association with anti-topoisomerase I antibodies and identification of autoreactive subunits of RNA polymerase II. Clin Exp Immunol, v.105, n.3, Sep, p.468-74. 1996.

Hesselstrand, R., A. Scheja, *et al.* The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford), v.42, n.4, Apr, p.534-40. 2003.

Ho, K. T. e J. D. Reveille. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. Arthritis Res Ther, v.5, n.2, p.80-93. 2003.

Hu, P. Q., N. Fertig, *et al.* Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.48, n.5, May, p.1363-73. 2003.

Jarzabek-Chorzelska M, B. M., Kolacinska-Strasz Z. Are ACA and Scl-70 antibodies mutually exclusive? Br J Dermatol, v.122, p.201-8. 1990.

Kuwana, M., C. A. Feghali, *et al.* Autoreactive T cells to topoisomerase I in monozygotic twins discordant for systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.44, n.7, Jul, p.1654-9. 2001.

Kuwana, M., J. Kaburaki, *et al.* Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.43, n.5, May, p.1074-84. 2000.

_____. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.37, n.1, Jan, p.75-83. 1994.

Kuwana, M., Y. Okano, *et al.* Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies. Arthritis Rheum, v.37, n.6, Jun, p.902-6. 1994.

_____. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.52, n.8, Aug, p.2425-32. 2005.

Lafyatis, R., E. Kissin, *et al.* B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.60, n.2, Feb, p.578-83. 2009.

Leroy, E. C. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. J Clin Invest, v.54, n.4, Oct, p.880-9. 1974.

Leroy, E. C., C. Black, *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol, v.15, n.2, Feb, p.202-5. 1988.

Leroy, E. C. e T. A. Medsger, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol, v.28, n.7, Jul, p.1573-6. 2001.

Matucci-Cerinic, M., Y. Allanore, *et al.* The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. Ann Rheum Dis, v.68, n.9, Sep, p.1377-80. 2009.

Mayes, M. D., J. V. Lacey, Jr., *et al.* Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum, v.48, n.8, Aug, p.2246-55. 2003.

Mchugh, N. J., G. R. Harvey, *et al.* Segregation of autoantibodies with disease in monozygotic twin pairs discordant for systemic sclerosis. Three further cases. Arthritis Rheum, v.38, n.12, Dec, p.1845-50. 1995.

Merkel, P. A., K. Herlyn, *et al.* Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. Arthritis Rheum, v.46, n.9, Sep, p.2410-20. 2002.

Meyer, O. C., N. Fertig, *et al.* Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in

127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. J Rheumatol, v.34, n.1, Jan, p.104-9. 2007.

Miyawaki, S., H. Asanuma, *et al.* Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. J Rheumatol, v.32, n.8, Aug, p.1488-94. 2005.

Okano, Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). Rheum Dis Clin North Am, v.22, n.4, Nov, p.709-35. 1996.

Owens, G. R., G. J. Fino, *et al.* Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. Chest, v.84, n.5, Nov, p.546-50. 1983.

Passiu, G., A. Cauli, *et al.* Bleomycin-induced scleroderma: report of a case with a chronic course rather than the typical acute/subacute self-limiting form. Clin Rheumatol, v.18, n.5, p.422-4. 1999.

Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum, v.23, n.5, May, p.581-90. 1980.

Rannou, F., S. Poiraudau, *et al.* Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. Arthritis Rheum, v.57, n.1, Feb 15, p.94-102. 2007.

Reveille, J. D. e D. H. Solomon. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. Arthritis Rheum, v.49, n.3, Jun 15, p.399-412. 2003.

Rodnan, G. P. e T. G. Benedek. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). Ann Intern Med, v.57, Aug, p.305-19. 1962.

Rodnan, G. P., E. Lipinski, *et al.* Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. Arthritis Rheum, v.22, n.2, Feb, p.130-40. 1979.

Sato, S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. Curr Opin Rheumatol, v.11, n.6, Nov, p.503-7. 1999.

Sato, S., Y. Hamaguchi, *et al.* Clinical significance of anti-topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford), v.40, n.10, Oct, p.1135-40. 2001.

Satoh, M., M. Kuwana, *et al.* Association of autoantibodies to topoisomerase I and the phosphorylated (IIO) form of RNA polymerase II in Japanese scleroderma patients. J Immunol, v.153, n.12, Dec 15, p.5838-48. 1994.

Silman, A., S. Jannini, *et al.* An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. Br J Rheumatol, v.27, n.4, Aug, p.286-90. 1988.

Silver, R. M. Scleroderma. Clinical problems. The lungs. Rheum Dis Clin North Am, v.22, n.4, Nov, p.825-40. 1996.

Springer, T. A. Adhesion receptors of the immune system. Nature, v.346, n.6283, Aug 2, p.425-34. 1990.

Steen, V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis, v.62, n.2, Feb, p.97-9. 2003.

Steen, V. D. Epidemiology of systemic sclerosis. In: A. S. Marc Hochberg, Josef Smolen, Michael Weinblatt, Michael Weisman (Ed.). Rheumatology: Elsevier Limited, v.2, 2003. Epidemiology of systemic sclerosis, p.1455-62

_____. Autoantibodies in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum, v.35, n.1, Aug, p.35-42. 2005.

Steen, V. D., G. Graham, *et al.* Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.35, n.7, Jul, p.765-70. 1992.

Steen, V. D. e T. A. Medsger, Jr. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. Rheum Dis Clin North Am, v.16, n.1, Feb, p.1-10. 1990.

_____. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.40, n.6, Jun, p.1146-51. 1997a.

_____. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. Arthritis Rheum, v.40, n.11, Nov, p.1984-91. 1997b.

_____. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. Arthritis Rheum, v.41, n.9, Sep, p.1613-9. 1998.

Steen, V. D., D. L. Powell, *et al.* Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum, v.31, n.2, Feb, p.196-203. 1988.

Sultan, N., J. E. Pope, *et al.* The health assessment questionnaire (HAQ) is strongly predictive of good outcome in early diffuse scleroderma: results from an analysis of two randomized controlled trials in early diffuse scleroderma. Rheumatology (Oxford), v.43, n.4, Apr, p.472-8. 2004.

Tabuenca, J. M. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. Lancet, v.2, n.8246, Sep 12, p.567-8. 1981.

Tamaki, T., S. Mori, *et al.* Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. Arch Dermatol Res, v.283, n.6, p.366-71. 1991.

Tan, F. K., F. C. Arnett, *et al.* Autoantibodies to fibrillin 1 in systemic sclerosis: ethnic differences in antigen recognition and lack of correlation with specific clinical features or HLA alleles. Arthritis Rheum, v.43, n.11, Nov, p.2464-71. 2000.

Valentini, G., S. D'angelo, *et al.* European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. Ann Rheum Dis, v.62, n.9, Sep, p.904-5. 2003.

Vancheeswaran, R., T. Magoulas, *et al.* Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? J Rheumatol, v.21, n.10, Oct, p.1838-44. 1994.

Walker, J. G. e M. J. Fritzler. Update on autoantibodies in systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol, v.19, n.6, Nov, p.580-91. 2007.

Walker, U. A., A. Tyndall, *et al.* Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis, v.66, n.6, Jun, p.754-63. 2007.

White, B. Systemic Sclerosis And Related Syndromes A. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: J. H. Klippel (Ed.). Primer on the Rheumatic Diseases: Arthritis Foundation, 2001. Systemic Sclerosis And Related Syndromes A. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis, p.353-57

Wigley, F. M. Systemic Sclerosis B. Clinical Features. In: L. J. C. John H. Klippel, John H. Stone, Cornelia W. Weyand (Ed.). Primer on the Rheumatic Diseases: Arthritis Foundation, 2001. Systemic Sclerosis B. Clinical Features, p.357-364

Wollheim, F. A. e A. Akesson. Management of intestinal involvement in systemic sclerosis. J Clin Rheumatol, v.13, n.3, Jun, p.116-8. 2007.

Yamasaki, Y., M. Honkanen-Scott, *et al.* Nucleolar staining cannot be used as a screening test for the scleroderma marker anti-RNA polymerase I/III antibodies. Arthritis Rheum, v.54, n.9, Sep, p.3051-6. 2006.

Yanez Diaz, S., M. Moran, *et al.* Silica and trichloroethylene-induced progressive systemic sclerosis. Dermatology, v.184, n.2, p.98-102. 1992.

Yuen, S. Y., B. Rochweg, *et al.* Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. J Rheumatol, v.35, n.6, Jun, p.1073-8. 2008.

9 APÊNDICES

Apêndice 1

Preliminary Criteria for the Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis (VEDOSS): Results of a Delphi Consensus Study From EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR)

J. Avouac¹, J. Fransen², UA Walker³, V. Riccieri⁴, V. Smith⁵, C. Muller⁶, I. Miniati⁷, I.H. Tarner⁸, S. Bellando Randone⁶, M. Cutolo⁹, Y. Allanore¹, O. Distler¹⁰, G. Valentini¹¹, L. Czirjak¹², U. Müller-Ladner⁸, D.E. Furst¹³, A. Tyndall³, M. Matucci-Cerinic⁷ & *EUSTAR coauthors*.

¹RD, Paris, France, ²NMC, Nijmegen, Netherlands, ³FPS, Basel, Switzerland, ⁴SUR, Roma, Italy, ⁵GU, Ghent, Belgium, ⁶RD, ⁶Curitiba, Brazil, ⁷UF, Florence, Italy, ⁸UG, Bad Nauheim, Germany, ⁹AUCR, Genova, Italy, ¹⁰CER, Zurich, Switzerland, ¹¹SUN, Napoli, ¹²Rheumatology, Pecs, Hungary, ¹³UCLA, Los Angeles, CA.

EUSTAR coauthors list is provided in supplemental file

Reprints and correspondence:

Dr Jérôme Avouac

Rheumatology A department, Cochin Hospital,

27 rue du Faubourg Saint Jacques

75014 Paris

Tel : +33 1 58 41 58 63 Fax : +33 1 58 41 26 24

Word count: Abstract words: 232; manuscript words: 2192; number of tables and figures: 7

Key words: early systemic sclerosis, Delphi exercise, Raynaud's phenomenon, antinuclear antibodies, capillaroscopy.

ANNRHEUMDIS/2010/136929 Acknowledgment of Manuscript

Terça-feira, 8 de Junho de 2010 8:25

"ard@bmjgroup.com" <ard@bmjgroup.com>

[Adicionar remetente à lista de contatos](#)

"Jerome Avouac" <javouac@yahoo.fr>

"Jaap Fransen" <j.fransen@reuma.umcn.nl>, "Ulrich Walker" <ulrich.walker@klinikum.uni-freiburg.de>, "Valeria Riccieri" <valeria.riccieri@uniroma1.it>, "Vanessa Smith" <vanessa.smith@ugent.be>, "Carolina Müller" <carolinadesmuller@yahoo.com.br>, "Irene Miniati" <irene_miniati@hotmail.com>, "Ingo Tarner"

<ingo.h.tarner@innere.med.uni-giessen.de>, "Silvia Bellando-Randone" <issis74@libero.it>, "Maurizio Cutolo" <mcutolo@unige.it>, "Yannick Allanore" <yannick.allanore@cch.aphp.fr>, "Oliver Distler" <oliver.distler@usz.ch>, "Gabriele valentini" <gabriele.valentini@unina2.it>, "Laszlo Czirjak" <laszlo.czirjak@aok.pte.hu>, "Ulf Müller-Ladner" <u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de>, "Daniel E Furst" <defurst@mednet.ucla.edu>, "Alan Tyndall" <alanhome@intergga.ch>, "Marco Matucci-Cerinic" <cerinic@unifi.it>... mais

MS ID#: ANNRHEUMDIS/2010/136929

MS TITLE: Preliminary Criteria for the Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis (VEDOSS): Results of a Delphi Consensus Study From EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR)

Dear Dr. Avouac

Thank you for submitting your manuscript to Annals of the Rheumatic Diseases.

The article will be forwarded to the Editor and we will let you know our decision in due course.

If you have not received a letter from the Editors within three months, please feel free to contact the office regarding the status of your manuscript.

If your article mentions a patient and/or shows identifiable pictures we will require you to upload a patient consent form. Please go to your article in the author area and click on the link [Upload Patient Consent Form] to upload the form. See: <http://group.bmj.com/products/journals/patient-consent-forms/consentforms/>

Please be sure to quote the reference number on all future correspondence.

To follow the progress of your paper please go to: <http://submit-ard.bmj.com> and login to your Author Area.

If you have not registered with the system please click on 'Create a new account'

If you have any problems please contact the Editorial Assistant at: ard@bmjgroup.com

If you are interested in receiving Etoc alerts then please click here: <http://ard.bmj.com/cgi/alerts/etoc>

Thank you for sending your article to Annals of the Rheumatic

Diseases.

Kind regards

Christine Janssen-Seijkens
Editorial Assistant
Annals of the Rheumatic Diseases

Annals of the Rheumatic Diseases
BMJ Journals, BMJPG Ltd
BMA House
Tavistock Square
London, WC1H 9JR
UK
Phone: +44 (0) 20 7383 6250
Fax: +44 (0) 20 7383 6668
ard@bmjgroup.com
<http://ard.bmj.com>

Apêndice 2

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa HC- UFPR



CEP/HC/UFPR



10 Anos

Curitiba, 01 de outubro de 2007.

Ilmo (a) ~~Sr.~~ (a)
Carolina de Souza Müller
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "ANALISE E DOSAGEM DE AUTO-ANTICORPOS NA ESCLEROSE SISTEMICA", foi analisado e aprovado com pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 25 de setembro de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0211.0.208.000-07
Registro CEP: 1528.193/2007-09

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 01 de abril de 2008.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

Apêndice 3

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa HC- UFPR



Curitiba, 04 de julho de 2008.

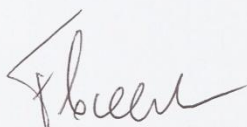
Ilmo (a) Sr. (a)
Carolina de Souza Müller
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que a **Solicitação de Autorização de Utilização de Dados de Pacientes do Ambulatório de Esclerose Sistêmica do HC/UFPR**, referente ao Projeto de Pesquisa intitulado "ANALISE E DOSAGEM DE AUTO-ANTICORPOS NA ESCLEROSE SISTEMICA", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. O referido documento atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0211.0.208.000-07
Registro CEP: 1528.193/2007-09

Atenciosamente,



Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

Apêndice 4

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Análise e Dosagem de Autoanticorpos na Esclerose Sistêmica

Investigadores: Dr. Sebastião Cezar Radominski, Dr. Valderílio Feijó Azevedo, Dra. Carolina de Souza Müller

Local da pesquisa: Serviço de Reumatologia, Ambulatório de Esclerose Sistêmica do Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba- PR.

Endereço e telefone: Rua General Carneiro, 181; telefone: (41) 3360-1800

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entende claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar do estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO:

A esclerose sistêmica é uma doença de causa desconhecida caracterizada por fibrose da pele, dos pequenos vasos sanguíneos e de vários órgãos internos. A determinação de autoanticorpos específicos da esclerose sistêmica auxilia para que a doença possa ser detectada mais precocemente e para se diferenciar entre as formas limitada e difusa de acometimento da pele.

OBJETIVO DO ESTUDO:

Estimar a prevalência de autoanticorpos específicos da esclerose sistêmica nos pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Esclerose Sistêmica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Armazenar parte da amostra de sangue coletada para fins de futuras pesquisas no Ambulatório de Esclerose Sistêmica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar do estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício a que você tem direito.

Como uma amostra de seu sangue ficará armazenada, na possibilidade de um novo estudo os investigadores irão entrar em contato com você para que você autorize, ou não, o uso de seus dados para uma nova pesquisa. Sua decisão em participar a cada novo estudo será sempre voluntária e não prejudicará seu acompanhamento regular no ambulatório.

CUSTOS:

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO:

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos estes registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades

de Saúde ou do Comitê de Ética, que podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado, porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem o direito de acesso a aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS:

Se você ou seus parentes tiver(em) alguma dúvida em relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar os investigadores do estudo ou sua equipe (Dra. Carolina: 9602-3812; Dr. Sebastião: 9114-9119; Dr. Valderílio: 9985-3427). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: (41) 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científico e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi as informações prestadas neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste documento de consentimento informado.

NOME DO PACIENTE
DATA

ASSINATURA

NOME DO RESPONSÁVEL
DATA
(se menor ou incapacitado)

ASSINATURA

NOME DO INVESTIGADOR
DATA
(pessoa que tomou o TCLE)

ASSINATURA

Apêndice 5

MEDS

EUSTAR – Minimal Essential Data Set

1

Unique center N°

Unique patient N°

Date of birth (day/month/year)

Sex ☐ Male ☐ Female

Onset of Raynaud Month Year

Onset of first non-Raynaud feature of disease Month Year

ACR criteria fulfilled (yes/no) Yes ☐ No ☐

Subset Diff. cut. SSc ☐ Lim. cut. SSc ☐ Other ☐

ANA positive ☐ Yes ☐ No ☐ Elevated acute phase reactants ☐ Yes ☐ No ☐

ACA positive ☐ ☐ Proteinuria (+ or more) ☐ ☐

Scl 70 positive ☐ ☐ Active disease* ☐ ☐

*Cross "yes" if activity score >3 according to attachment "EULAR systemic sclerosis activity score"

Date of filling out this form

Complete only in case of death: Date of death

Death due to SSc ☐ Yes ☐ No ☐ Death due to treatment ☐ Yes ☐ No ☐ Death due to other ☐ Yes ☐ No ☐

EUSTAR – Minimal Essential Data Set

2

Unique center N° Unique patient N° Date of birth

Weight (kg – e.g. 68.4)

Skin Mod. Rodnan (max. 51)

		Yes	No	
Vascular	Raynauds	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Comments
	Digital ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Joints	Synovitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Joint contractures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tendons	Friction rubs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Muscles	C.K. elevation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Weakness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G.I.T.	Esophageal (dysphagia, reflux)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Stomach (early satiety, vomiting)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Intestinal (diarrhea, bloating, constip.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Renal	Hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Renal crisis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardio-Pulmonary	Dyspnoea (significant)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Palpitations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Conduction blocks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Diastolic function abnormal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Reduced ventricular ejection fraction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Fibrosis - plain x-ray	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Restrictive defect (lung function test)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Pulmonary hypertension (ECHO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	DLCO (% predicted)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Apêndice 6

Tabela Excel

Nº	Nome	Age	Age stratified	BMI	Gender	Race	Raynaud onset	Non Raynaud	Disease time
1	AMC	36	2. 30<age?45	27.7992278	F	parda	2003	2003	4
2	AGHG	41	2. 30<age?45		F	branca	1978	2002	29
3	AAL	65	4. age>60		F	branca	1998	1998	9
4	CCS	37	2. 30<age?45		F	branca	2005	2005	2
6	CBP	53	3. 45<age?60	25	F	branca	1992	1993	15
7	DS	49	3. 45<age?60	28.04878049	F	branca	1966	1979	41
8	E M S	59	3. 45<age?60	23.24561404	F	branca	1993	1993	14
9	EBF	52	3. 45<age?60	22.99578059	F	branca	1981	2000	26
10	EBA	40	2. 30<age?45	23.66412214	F	branca	1997	2006	10
11	GDG	50	3. 45<age?60		F	branca	2001	2001	6
12	HPB	39	2. 30<age?45		F	branca	1983	1983	24
13	IBS	58	3. 45<age?60	28.57	F		1978	1978	29
14	IPB	47	3. 45<age?60	23.95833333	F	branca	1978	1986	29
15	IBS	82	4. age>60		F		1998	1998	9
16	IAH	38	2. 30<age?45	23.5042735	F	branca	1997	2001	10
17	KMS	19	1. 30?age	26.64092664	F	branca	1999	2001	8
18	LCK	68	4. age>60		F	branca	2001	2000	7
20	LCAS	53	3. 45<age?60	32.01754386	F	branca	1989	1991	18
21	LAA	61	4. age>60	17.77777778	F	branca	1986	1986	21
22	MG	54	3. 45<age?60	20.4	F	branca	1960	1965	47
24	MLS	57	3. 45<age?60	20.07352941	F	parda	2001	2001	6
25	MJS	53	3. 45<age?60	25.2	F	parda	1996	1996	11
26	MLG	49	3. 45<age?60	24.11067194	F	branca	1984	1985	23
27	MMVT	61	4. age>60	23.07692308	F	branca	2001	2001	6
28	MPC	63	4. age>60	26.40692641	F	branca	1963	1980	44
29	MRA	43	2. 30<age?45	19.73684211	F	branca	1997	1998	10
30	NGR	65	4. age>60		F	branca	1984	1984	23
31	NCC	44	2. 30<age?45	25.45045045	F	parda	2003	2003	6
32	RCSC	44	2. 30<age?45		F		1980	2006	27
33	RFM	42	2. 30<age?45	20	F	branca	1986	1988	21
34	SBN	62	4. age>60		F	branca	2000	2000	7
35	SBM	34	2. 30<age?45	33.77777778	F	parda	2002	2003	5
36	STGP	46	3. 45<age?60	17.47211896	F	branca	2001	2001	5.7
37	TSM	59	3. 45<age?60		F	branca	1997	1997	10
38	TSRR	55	3. 45<age?60		F	branca	1996	1998	11
40	RADZ	33	2. 30<age?45		F	parda	2004	2006	3
41	LKRM	47	3. 45<age?60	22.9	F	branca	1994	1994	13
42	MO	47	3. 45<age?60		F	branca	1983	1985	24
43	IARV	59	3. 45<age?60	18.59	F	branca	1985	2000	22
44	A M S	41	2. 30<age?45	25	F	branca	1992	1996	15
45	ACS	54	3. 45<age?60	32	F	branca	2003	2004	4
46	IG	72	4. age>60		F	branca	1997	1997	10
47	JL	29	1. 30?age	20.67669173	F	parda	2006	2003	4
48	MCF	54	3. 45<age?60		F	branca	2001	2005	6
49	MCAM	63	4. age>60	22.92490119	F	branca	2002	2002	5
50	MLK	59	3. 45<age?60	20.0913242	F	branca	2005	2006	1.9
51	OM	53	3. 45<age?60	19.77124183	M	branca	1998	2000	9
52	MLCA	43	2. 30<age?45	20.15810277	F	branca	1994	1999	13
53	NPB	45	2. 30<age?45	22.29166667	F	parda	1989	1989	18
54	FVA	46	3. 45<age?60		M	branca	2002	2002	5
55	MM	51	3. 45<age?60	25.51440329	F	branca	2003	2003	4
56	FAPG	21	1. 30?age	18.63799283	M	branca	1997	1997	10
57	ARK	56	3. 45<age?60	25.56390977	F	branca	1977	2000	30
58	RM	29	1. 30?age	19.10569106	M	branca	2002	2002	5.4
59	EAF	32	2. 30<age?45	26.5625	F	branca	1992	1999	15
60	SSA	38	2. 30<age?45	22.92490119	F	branca	1989	1990	18

Time between	Skin	Doença ativa	Rodnan	Raynaud	ulcera digital	Sinovite	Contraturas ar	atrito fricção	Fraqueza
0 D	P		28 P	P	N	N	P	N	P
24 CL	N		26 P	N	N	N	N	N	P
0 CL	N		16 P	N	N	N	N	P	N
0 CL	N		6 P	P	N	N	N	N	N
1 D	P		27 P	P	N	P	N	N	P
13 D	P		32 P	P	N	P	N	N	N
0 CL	N		14 P	N	N	N	N	N	P
19 D	N		10 P	N	N	N	N	N	N
9 OTHER	N		8 P	N	P	N	N	N	N
0 CL	P		23 P	P	N	N	N	N	N
0 CL	N		4 P	P	N	N	N	N	N
0 CL	P		20 P	P	N	P	N	N	P
8 CL	P		22 P	N	P	P	N	N	N
0 CL	N		4 P	P	N	N	N	N	P
4 CL	N		14 P	N	N	P	N	N	N
2 CL	N		10 P	N	N	N	N	N	N
1 CL	N		13 P	N	N	P	N	N	N
2 CL	N		15 P	P	N	N	N	N	N
0 CL	N		11 P	P	N	P	N	N	N
5 CL	N		10 P	N	N	N	N	N	P
0 CL	N		6 P	N	N	N	N	N	N
0 CL	P		26 P	P	N	P	N	N	N
1 CL	N		21 P	N	N	N	N	N	P
0 D	N		22 P	N	N	N	N	N	N
17 CL	N		5 P	P	N	P	N	N	N
1 OTHER	N		4 P	N	N	N	N	N	N
0 CL	P		21 P	P	P	P	N	N	N
0 OTHER	N		14 P	N	P	N	N	N	N
26 D	P		34 P	N	N	N	N	N	N
2 D	N		18 P	N	N	N	N	N	N
0 CL	N		1 N	N	N	N	N	N	N
1 D	N		6 P	N	N	N	N	N	N
0 D	P		32 P	P	N	P	N	N	P
0 CL	N		19 P	N	N	N	N	N	N
2 D			8 P	P	N	N	N	N	N
2 CL	N		8 P	N	N	N	N	N	P
0 CL	N		5 P	N	N	N	N	N	N
2 D	P		17 P	P	N	P	N	N	N
15 CL	N		8 P	N	N	N	N	N	N
4 OTHER	N		12 P	N	P	P	N	N	N
1 CL	P		13 P	N	N	N	N	N	N
0 CL	P		19 P	N	N	N	N	N	N
3 CL	N		6 P	N	P	N	N	N	N
4 CL	P		16 P	N	P	P	N	N	N
0 CL	N		17 P	P	N	N	N	N	N
1 CL	N		16 P	N	N	N	N	N	N
2 CL	N		9 P	N	N	N	N	N	N
5 CL	P		21 P	P	N	P	N	N	N
0 CL	N		12 P	P	N	N	N	N	N
0 CL	N		2 P	N	P	N	N	N	N
0 CL	N		5 P	N	N	N	N	N	N
0 CL	N		16 P	P	N	P	N	N	P
23 CL	N		7 P	N	N	N	N	N	N
0 D	N		26 P	P	N	N	N	N	P
7 OTHER	N		9 P	P	N	N	N	N	N
1 CL	N		28 P	P	N	P	N	N	N
0 D	N		11 P	N	N	P	N	N	P
2 D	P		24 P	P	N	N	N	N	P
0 D	N		24 P	P	N	P	N	N	P
2 CL	N		12 P	P	N	N	N	N	N
1 CL	P		16 P	P	N	N	N	N	N
33 CL	N		27 P	N	N	P	N	N	N
0 D	P		16 P	P	N	N	N	N	N
0 OTHER	N		10 P	P	N	P	N	N	N

Atrofia	esofago	estomago	intestino	Hipertensão	Crise renal	Dispneia	palpitações	FAN
N	P	N	N	N	N	P	N	P
N	N	N	N	P	N	N	N	P
P	N	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	N
N	P	N	N	P	N	N	N	P
N	P	N	N	N	N	P	N	P
N	P	P	P	N	N	P	N	P
N	N	N	N	P	N	N	P	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
P	P	N	N	N	N	N	N	P
N	P	P	P	N	N	N	N	P
P	P	N	N	P	N	P	N	
N	P	P	N	N	N	N	N	P
P	N	N	N	N	N	N	N	
N	P	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
N	P	N	N	P	N	N	N	P
P	N	N	N	N	N	N	N	P
P	P	N	N	P	N	N	N	P
N	P	P	N	N	N	P	N	P
N	P	N	N	P	N	N	N	P
N	P	N	N	P	N	P	P	P
N	P	P	N	P	N	P	N	N
N	P	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	P	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
P	N	N	N	P	N	P	N	
N	N	N	N	P	N	N	N	P
N	N	P	N	N	N	N	N	P
N	N	P	P	P	N	P	P	P
P	P	P	N	N	N	N	N	P
N	P	N	N	N	N	N	N	P
N	P	N	N	N	N	P	P	
N	P	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	N
P	P	N	N	P	N	N	N	P
N	P	N	N	P	N	N	P	P
N	P	N	N	P	N	P	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	P	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
N	P	N	P	N	N	N	N	P
N	P	N	N	N	N	N	N	P
N	P	N	N	N	N	P	N	P
N	N	P	P	N	N	N	N	P
N	N	N	N	N	N	N	N	P
N	N	P	P	P	N	N	P	P
N	P	N	P	N	N	N	N	P
P	P	P	P	N	N	N	P	P
N	P	N	N	N	N	N	N	P
N	P	P	N	N	N	N	P	P
N	N	P	P	P	N	N	N	N
N	N	N	P	N	N	N	N	P
P	N	N	N	N	N	N	N	N
N	N	N	P	N	N	N	N	P
N	P	N	N	P	N	P	N	P
N	P	P	P	P	N	N	P	P
N	P	N	N	N	N	N	N	N
N	P	N	N	P	N	P	N	P

título FAN	A2NtiCe2Ntron	ScL 70	título ScL-70	a2Nti-R2NA 1F	MBL	MBL1	I2NOVA	INOVA
640	2N	1P	130.9	1P			1P	46.4
5120	1P	2N	7.8	1P			1P	53.7
2560	2N	2N	6.2	2N	2N	8.4		
	2N	2N	9.6	2N	2N	11.3		
5120	2N	1P	79.7	2N			2N	19.2
2560	2N	2N	7.2	2N	2N	22.6		
10240	2N	2N	15.2	2N			2N	3.6
80	2N	2N	19.3	2N	2N	16		
80	2N	1P	118.9	1P	1P	36.1	2N	6.7
2560	2N	1P	173	2N	2N	20.1		
160	2N	2N	5.1	2N			2N	3.9
5120	1P	2N	9.5	1P			1P	23.8
1280	2N	1P	155.6	2N	2N	6.2		
80	2N	1P	29.9	1P			1P	56.2
5120	1P	2N	9.5	2N			2N	3.2
80	2N	1P	77.1	1P			1P	20.2
80	2N	1P	108.5	2N	2N	6.2		
2560	1P	2N	3.4	2N			2N	12.7
320	2N	1P	125.5	2N	2N	18.2		
160	2N	2N	5.4	1P			1P	56.8
5120	1P	2N	3	2N			2N	15.6
	2N	2N	6.3	1P	1P	35.8	2N	9.7
160	2N	2N	14.2	1P			1P	49.6
5120	2N	2N	11.4	2N			2N	4.5
5120	1P	2N	4.8	1P			1P	37.5
160	2N	1P	68	2N			2N	3.4
1280	1P	2N	7.2	1P			1P	58.1
640	2N	1P	139.2	1P			1P	69.5
640	2N	2N	5.3	2N	2N	18.6		
2560	2N	1P	178.5	1P			1P	27.9
160	2N	2N	13.1	2N			2N	3.4
1280	2N	1P	158.8	2N	2N	20.1		
	2N	2N	19.7	2N			2N	17.1
80	2N	1P	42.5	1P	1P	62.4	2N	4.8
2560	1P	2N	6.2	1P	1P	36.1	2N	5
80	2N	2N	3.5	1P			1P	33.7
80	2N	2N	6.5	2N	2N	22.6		
10240	1P	2N	6.9	2N	2N	19.7		
2560	2N	2N	5.3	1P			1P	51.7
2560	2N	2N	5.2	2N			2N	3.6
80	2N	1P	151.3	2N			2N	3.4
2560	2N	1P	158.7	2N	2N	5.1		
5120	1P	2N	6.4	2N	2N	20.8		
10240	2N	2N	6.5	2N			2N	15.2
160	2N	2N	7	2N	2N	7.3		
1280	2N	2N	6.5	1P			1P	52.3
10240	1P	2N	11.1	2N			2N	13.2
80	2N	2N	5.3	2N	2N	13.1		
2560	1P	2N	12.9	2N	2N	14.2		
2560	2N	2N	6.9	2N			2N	3.6
1280	2N	1P	132.8	2N			2N	5.6
5120	1P	2N	4.5	2N			2N	3.5
	2N	2N	4.1	1P			1P	34.1
160	2N	2N	4.5	2N			2N	7.9
	2N	2N	10.5	1P			1P	50
2560	1P	2N	4.1	1P			1P	50.2
10240	1P	2N	4.7	1P			1P	59.8
640	1P	2N	3.8	1P			1P	29.4
	2N	2N	6.7	1P			1P	46.6
2560	1P	2N	4.1	2N			2N	11.1

[illegible]

Apêndice 7

EUSTAR Activity Score

Parameter	SCORE*	Assessment
Modified Rodnan skin score > 14	1	Assessment of skin thickness on a scale from 0 (normal thickness) to 3+ (severe thickness) at 17 anatomic areas (values from 0 – 51).
Scleredema	0.5	Increase in soft tissue mass (particularly at the fingers) due to dermal skin folds.
Skin	2	The patient states “worsened” in response to the physician's question “Did your skin manifestations change during the last month ?”
Digital necrosis	0.5	Active digital ulcers ranging from small infarcts of the digital tips to digital gangrene
Vascular	0.5	The patient states “worsened” in response to the physician's question “Did your blood flow manifestation change during the last month ? ”
Arthritis **	0.5	Symmetric swelling and tenderness of the peripheral joints
DLCO***	0.5	DLCO less than 80% of the predicted values evaluated by the single breath method
Heart/Lung	2	The patient states “worsened” in response to the physician’s question “Did your cardiopulmonary manifestations change during the last month ?”
ESR > 30	1.5	Westergreen method
Hypocomplementemia	1	Either low C3 or low C4 by whatever method (nephelometry, double radial immuno-diffusion)

* The disease is considered active if the sum of the scores of detected items is ≥ 3

** Articular and/or periarticular inflammatory process due to deposition of subcutaneous hydroxyapatite crystals are excluded.

***Carbon monoxide diffusing capacity.